

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> : C07D 495/14, A61K 31/55, A61P 5/00 // (C07D 495/14, 333:00, 243:00, 221:00)	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/61587 (43) Date de publication internationale: 19 octobre 2000 (19.10.00)
---	----	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00881

(22) Date de dépôt international: 7 avril 2000 (07.04.00)

(30) Données relatives à la priorité:  
99/04440 9 avril 1999 (09.04.99) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51/53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): LIBERATORE, Anne-Marie [FR/FR]; 10, rue de la Croix Picard, Saint Benoist, F-78610 Auffargis (FR). BIGG, Dennis [FR/FR]; 12, rue des Benedictines, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR).

(74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Beaufour Ipsen - S.C.A.F., Direction de la Propriété Industrielle, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

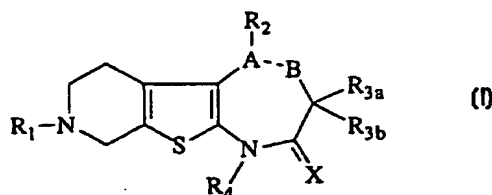
(81) Etats désignés: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: PYRIDO-THIENO-DIAZEPINES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAID PYRIDO-THIENO-DIAZEPINES

(54) Titre: PYRIDO-THIENO-DIAZEPINES, LEUR PROCÉDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT



# (57) Abstract

The invention relates to novel pyrido-thieno-diazepines of general formula (I), wherein R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4</sub> represent various radicals, and to a method for the production thereof and to pharmaceutical compositions containing said pyrido-thieno-diazepines. The inventive diazepines are particularly suitable for use in the treatment of all pathological states or diseases involving one (or several) somatostatin receptors.

# (57) Abrégé

La présente invention concerne de nouvelles pyrido-thiéno-diazépines de formule générale (I) dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4</sub> représente divers radicaux, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant. Ces diazépines sont particulièrement intéressantes pour traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s).

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**Pyrido-thiéno-diazépines, leur procédé de préparation  
et les compositions pharmaceutiques les contenant**

La présente invention concerne de nouvelles pyrido-thiéno-diazépines, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant. Ces diazépines sont particulièrement intéressantes pour traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s).

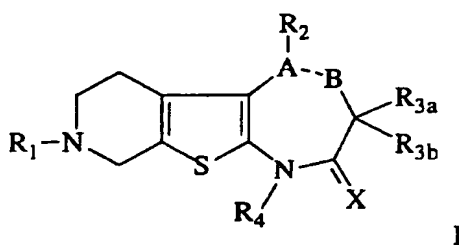
- 5 La somatostatine (SST) a été isolée pour la première fois en tant que facteur inhibant la sécrétion de l'hormone de croissance (Brazeau P. et al., *Science* 1973, 179, 77-79). Cette substance est connue sous deux formes somatostatine 14 et somatostatine 28 et est largement distribuée dans le règne animal et chez l'homme. Les peptides de cette famille interviennent également en tant que neurotransmetteurs dans le cerveau (hypothalamus, neurones sensitifs, cortex cérébral)
- 10 (Reisine T. et al., *Neuroscience* 1995, 67, 777-790 ; Reisine et al., *Endocrinology* 1995, 136:427-442) et dans les organes endocriniens (pancréas, intestin, reins, glandes salivaires, cellules C thyroïdiennes...). La bioactivité de la somatostatine dépend directement d'une famille de cinq récepteurs récemment clonés.

- Parmi les désordres pathologiques associés à la somatostatine (Moreau J.P. et al., *Life Sciences*, 15 1987, 40, 419 ; Harris A.G. et al., *The European Journal of Medicine*, 1993, 2, 97-105), on peut citer par exemple : l'acromégalie, les adénomes hypophysaires ne sécrétant pas d'hormones de croissance, les adénomes hypophysaires sécrétant de la thyroïdostimuline, la maladie de Cushing, les gonadotrophinomes et les prolactinomes, les effets secondaires cataboliques des glucocorticoïdes, les adénomes hypophysaires sans action endocrinienne, le
- 20 diabète insulino-dépendant, la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique, l'hyperthyroïdie, le gigantisme, les tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, le VIPome, l'insulinome, la nésidioblastose, l'hyperinsulinémie, le glucagonome, le gastrinome et le syndrome de Zollinger-Ellison, le GRFome ainsi que le saignement aigu des varices œsophagiennes, le reflux gastroœsophagien, le reflux
- 25 gastroduodénal, la pancréatite, les fistules entérocutanées et pancréatiques mais aussi les diarrhées, les diarrhées réfractaires du syndrome d'immunodépression acquise, la diarrhée chronique sécrétoire, la diarrhée associée avec le syndrome de l'intestin irrité, troubles liés au peptide libérateur de gastrine, les pathologies secondaires aux greffes intestinales, l'hypertension portale ainsi que les hémorragies des varices chez des malades avec cirrhose, l'hémorragie
- 30 gastro-intestinale, l'hémorragie de l'ulcère gastroduodénal, la maladie de Crohn, les scléroses systémiques, le dumping syndrome, le syndrome du petit intestin, l'hypotension, la

scélérodermie et le carcinome thyroïdien médullaire, les maladies liées à l'hyperprolifération cellulaire comme les cancers et plus particulièrement le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer thyroïdien ainsi que le cancer pancréatique et le cancer colorectal, les fibroses et plus particulièrement la fibrose du rein, la fibrose du foie, la fibrose du poumon, la fibrose de la peau, également la fibrose du système nerveux central ainsi que celle du nez et la fibrose induite par la chimiothérapie, et d'autres domaines thérapeutiques comme, par exemple, les céphalées y compris les céphalées associées aux tumeurs hypophysaires, les douleurs, les accès de panique, la chimiothérapie, la cicatrisation des plaies, l'insuffisance rénale résultant d'un retard de croissance, l'obésité et retard de croissance lié à l'obésité, le retard de croissance utérin, la dysplasie du squelette, le syndrome de Noonan, le syndrome d'apnée du sommeil, la maladie de Graves, la maladie polykystique des ovaires, les pseudo kystes pancréatiques et ascites, la leucémie, le méningiome, la cachexie cancéreuse, l'inhibition des H pylori, le psoriasis, l'ostéoporose ainsi que la maladie d'Alzheimer.

Ces diazépines présentent une affinité et une sélectivité pour les récepteurs de la somatostatine. Les applications cliniques de la somatostatine naturelle et de ses analogues peptidiques sont souvent limitées. En effet, une mauvaise biodisponibilité par voie orale et une faible sélectivité en sont souvent la cause principale (Robinson, C., Drugs of the Future, 1994, 19, 992 ; Reubi, J.C. et al., TIPS, 1995, 16, 110). En raison de leur structure non peptidique, les composés de la présente invention, agonistes ou antagonistes de la somatostatine, semblent moins susceptibles de dégradation métabolique que l'hormone naturelle et ses analogues peptidiques et aurait ainsi une durée d'action supérieure. Ces composés peuvent être avantageusement utilisés pour traiter les états pathologiques ou les maladies tels que présentés ci-dessus et dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est(sont) impliqué(s).

La présente invention a ainsi pour objet les composés de formule générale I



sous forme racémique, ou d'énantiomères ou de diastéréoisomères ou toutes combinaisons de ces formes, et dans laquelle

$R_1$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule  $R'_1\text{-NH-C(Y)-}$  ;

$R'_1$  représente un radical aryle ou hétéroaryle, les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués ;

$R_2$  représente un radical alkyle inférieur, trifluorométhyle ou le radical phényle éventuellement substitué ;

5 X et Y représentent indépendamment O ou S ;

$R_{3a}$  représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, hydroxy ou le radical de formule  $-OC(O)R'_{3a}$  ;

$R'_{3a}$  représente un radical alkyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué ;

10  $R_{3b}$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ;

$R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_n-CHR'_4R''_4$  ;

n représente les valeurs 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 ;

15  $R'_4$  et  $R''_4$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, aryle, arylalkyle inférieur, hétéroaryle, hétéroarylalkyle inférieur, arylcarbonyle ou adamantyle, ces radicaux étant éventuellement substitués ;

A---B représente  $-C=N-$  ou  $-C-N(R_5)-$  ;

$R_5$  représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, alkenyle inférieur ou de formule  $-C(O)-(CH_2)_p-R'_5$  ;

20  $R'_5$  représente l'atome d'hydrogène, un radical amino, alkyl inférieur amino, di(alkyl inférieur)amino, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, guanidyle éventuellement substitué par nitro ou cyano, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle ou un radical de formule  $-NH-C(O)-(CH_2)_c-NH-C(O)-(CH_2)_d-NH_2$  ;

p représente les valeurs 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 ;

25 c et d représentent indépendamment les valeurs 0, 1, 2 ou 3 ;

ou un sel de ces composés.

L'invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule générale I telle que définie ci-dessus, dans laquelle

le ou les substituants, identiques ou différents, que peuvent porter les radicaux aryle et hétéroaryle que représente  $R'_1$ , sont choisis parmi les radicaux suivants : alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkylthio inférieur, alkoxy inférieur carbonyle, alkyle inférieur sulfonyle, halo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, aryle, aryloxy, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle ;

le ou les substituants, identiques ou différents, que peut porter le radical phényle que représente  $R_2$ , sont choisis parmi : le radical hydroxy, halo, un radical alkyle inférieur ou alkoxy inférieur ;

le ou les substituants, identiques ou différents, que peut porter le radical alkyle que représente  $R'_{3a}$ , sont choisis parmi les radicaux suivants : cycloalkyle ; hétérocycloalkyle ; aryle ; hétéroaryle ; guanidyle éventuellement substitué par nitro ou cyano ; un radical de formule  $NR''_{3a}R'''_{3a}$  dans laquelle  $R''_{3a}$  et  $R'''_{3a}$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle, arylalkyle inférieur, hétéroarylalkyle inférieur, alkylcarbonyle ou alkoxycarbonyle ;

le ou les substituants que peuvent porter les radicaux alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, aryle, arylalkyle inférieur, hétéroaryle, hétéroarylalkyle inférieur, arylcarbonyle ou adamantyle que représentent  $R'_4$  et  $R''_4$ , sont choisis parmi : le radical hydroxy, halo, trifluorométhyle, un radical alkyle inférieur ou alkoxy inférieur ;

le ou les substituants, identiques ou différents, que peut porter le radical aryle que représente  $R'_5$  sont choisis parmi les radicaux alkyle et alkoxyalkyle, les radicaux alkyle et alkoxyalkyle étant eux même éventuellement substitués par les radicaux oxy et amino.

Dans les définitions indiquées ci-dessus, l'expression halo représente le radical fluoro, chloro, bromo ou iodo, de préférence chloro, fluoro ou bromo. L'expression alkyle inférieur représente un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, et en particulier un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, mais peut également représenter un radical pentyle, néopentyle, hexyle ou isohexyle.

Les radicaux alkoxy inférieurs peuvent correspondre aux radicaux alkyles indiqués ci-dessus comme par exemple les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy ou isopropyloxy mais également butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire. Le terme alkylthio inférieur désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple méthylthio, éthylthio. Le terme alkenyle inférieur désigne de préférence le radical alkenyle ayant de 1 à 6 atomes de carbones comme par exemple vinyle, allyle, butényle. Le terme alkoxyalkyle désigne le radical dans lequel les radicaux alkoxy et alkyle sont tels que définis ci-dessus.

Le terme cycloalkyle désigne de préférence les cycles cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle. L'expression hétérocycloalkyle désigne un cycloalkyle saturé contenant de 2 à 7 atomes de carbones et au moins un hétéroatome. Ce radical peut contenir plusieurs hétéroatomes identiques ou différents. De préférence, les hétéroatomes sont choisis parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote. Comme exemples d'hétérocycloalkyle, on peut citer le cycle pyrrolidine, imidazolidine, pyrrazolidine, isothiazolidine, thiazolidine, isoxazolidine, oxazolidine, pipéridine, pipérazine ou morpholine.

L'expression aryle représente un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, comme par exemple le radical phényle ou naphthyle. Le terme aryloxy désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryle est tel que défini ci-dessus comme par exemple le radical phénoxy. L'expression hétéroaryle désigne un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, avec au moins un cycle contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi le soufre, l'azote ou l'oxygène. Comme exemple de radical hétéroaryle, on peut citer les radicaux thiényl, furyl, pyrrolyl, imidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, oxazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, benzothiényl, benzofuryl et indolyle.

Les radicaux arylalkyles inférieurs désignent les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux aryle et alkyle inférieur sont tels que définis ci-dessus comme par exemple benzyle, phénéthyle ou naphthylméthyle. Les radicaux hétéroarylalkyles inférieurs désignent les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux hétéroaryle et alkyle inférieur sont tels que définis ci-dessus comme par exemple indolylméthyle, thiénylméthyle, furylméthyle. Le terme cycloalkyl alkyle inférieur désignent les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux cycloalkyl et alkyle inférieur sont tels que définis ci-dessus.

Le terme alkylsulfonyl désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus. De même, les termes arylcarbonyl, alkoxycarbonyl et alkylcarbonyl désignent de préférence les radicaux dans lesquels les radicaux aryle, alkoxy et alkyl sont tels que définis ci-dessus. Les termes alkyl inférieur amino et dialkyl inférieur amino désignent de préférence les radicaux dans lesquels les radicaux alkyles sont tels que définis ci-dessus, comme par exemple méthylamino, éthylamino, diméthylamino, diéthylamino ou (méthyl)(éthyl)amino.

Selon la définition des groupes variables, un composé de formule I tel que défini ci-dessus peut présenter un ou plusieurs carbones asymétriques. L'invention concerne les composés de formule I telle que définie ci-dessus, composés qui peuvent se trouver sous forme racémique, ou d'énantiomères ou diastéréoisomères ou toutes combinaisons de ces formes.

L'invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule générale I telle que définie ci-dessus, dans laquelle

$R'_1$  représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux suivants : alkoxy inférieur, trifluorométhyle ou nitro ;

5  $R_2$  représente un radical alkyle inférieur ou le radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : halo ou alkyle inférieur ;

$R_{3a}$  représente l'atome d'hydrogène, hydroxy ou le radical de formule  $-OC(O)R'_{3a}$  ;

10  $R'_{3a}$  représente un alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, de formule  $NR''_{3a}R'''_{3a}$  dans laquelle  $R''_{3a}$  et  $R'''_{3a}$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou alkoxy-carbonyle.

$R_{3b}$  représente l'atome d'hydrogène ;

$R'_4$  et  $R''_4$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylcarbonyle ou adamantyle ;

$A---B$  représente  $-C=N$ ,

15 et de manière préférentielle,

$R'_1$  représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux suivants : alkoxy inférieur, trifluorométhyle ou nitro ;

20  $R_2$  représente un radical alkyle inférieur ou le radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : alkyle inférieur, chloro ou fluoro ;

$R'_{3a}$  représente un alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes amino ;

25  $R'_4$  et  $R''_4$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, alkyle inférieur, cyclohexyle, phényle, pyridyle, phénylcarbonyle ou adamantyle.

Plus particulièrement, l'invention a pour objet les composés décrits ci-après dans les exemples et dans lesquels  $A---B$  représente  $-C=N-$ , en particulier les composés dans lesquels les radicaux  $R_1$  ;  $R'_1$  ;  $Y$  ;  $R_2$  ;  $R_{3a}$  ;  $R_{3b}$  ;  $X$  ;  $n$  ;  $R'_4$  ;  $R''_4$  ont respectivement les significations suivantes :

30 H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; I ; H ; Phe ;



- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; S ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 2 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; phénylcarbonyle ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; Phe ;
- 5 H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; cyclohexyle ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 4 ; H ; H ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 2 ; Phe ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 2 ; Me ; Me ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; adamantyle ;
- 10 H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; pyridyle ;
- H ; - ; - ; Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 4-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-F-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 4-F-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- 15 H ; - ; - ; 2-Me-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; t-butyle ; H ; H ; O ; 1H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; OH ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; OC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NH<sub>2</sub> ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- 20 R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 2 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; S ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; phénylcarbonyle ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; Phe ;

- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 4 ; H ; H ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; cyclohexyle ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 2 ; Phe ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 2 ; Me ; Me ;
- 5 R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; adamantyle ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; pyridyle ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 4-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-F-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- 10 R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 4-F-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-F<sub>3</sub>C-Phe ; O ; 4-F-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Me-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; t-butyle ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; OH ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- 15 R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; OC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NH<sub>2</sub> ; H ; O ; 1 ; H ; Phe.

L'invention a plus particulièrement pour objet également des composés de formule générale I telle que définie ci-dessus dans laquelle

- 20 R'<sub>1</sub> représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux suivants : alkoxy inférieur ou nitro ;
- R<sub>2</sub> représente un radical alkyle inférieur ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes halo identiques ou différents ;
- R<sub>3a</sub> et R<sub>3b</sub> représente l'atome d'hydrogène ;
- 25 R'<sub>4</sub> et R''<sub>4</sub> représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou aryle ;

A---B représente -C-N(R<sub>5</sub>)- ;

R<sub>5</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkenyle inférieur ou de formule -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R'<sub>5</sub> ;

et de manière préférentielle,

5 R'<sub>1</sub> représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux suivants : alkoxy inférieur ou nitro ;

R<sub>2</sub> représente un radical alkyle inférieur ou phényle éventuellement substitué par un groupe chloro ;

10 R'<sub>4</sub> et R''<sub>4</sub> représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, alkyle inférieur ou phényle ;

R<sub>5</sub> représente l'atome d'hydrogène, pentenyle ou un radical de formule -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R'<sub>5</sub> ;

15 R'<sub>5</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical amino, cyclopentyle, indolyle, de formule -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux alkyle et alkoxyalkyle, les radicaux alkyle et alkoxyalkyle étant eux même substitués par les radicaux oxy et amino.

20 Plus particulièrement, l'invention a pour objet les composés décrits ci-après dans les exemples et dans lesquels A—B représente -C-N(R<sub>5</sub>)-, en particulier les composés dans lesquels les radicaux R<sub>1</sub> ; R'<sub>1</sub> ; Y ; R<sub>2</sub> ; R<sub>3a</sub> ; R<sub>3b</sub> ; X ; R<sub>5</sub> ; n ; R'<sub>4</sub> ; R''<sub>4</sub> ont respectivement les significations suivantes :

H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;

H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; H ; O ; 2 ; Me ; Me ;

25 H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; -CH<sub>2</sub>CH=C(Me)<sub>2</sub> ; O ; 1 ; H ; Phe ;

H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; aminohexylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;

H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; aminopentylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;

H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; indolylméthylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;

- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; aminobutylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; propylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; cyclopentyl-méthylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; phényl-propylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- 5 H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; phényléthylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; 4-(L-alanoyloxyméthyl)benzyl carbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; 4-aminométhyl-phénylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; Phe ; H ; H ;  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-NH-CH}_2\text{-C(O)-NH-CH}_2\text{-C(O)-}$  ; O ; 2 ; Me ;  
Me ;
- 10 H ; - ; - ; néopentyl ; H ; H ; aminohexylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; isobutyl ; H ; H ; aminohexylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; isobutyl ; H ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- $\text{R}'_1\text{-NH-C(Y)-}$  ; 2- $\text{NO}_2$ -4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; H ; O ; 4 ; H ; H ;
- $\text{R}'_1\text{-NH-C(Y)-}$  ; 2- $\text{NO}_2$ -4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ;  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Me})_2$  ; O ; 1 ; H ;
- 15 Phe ;
- $\text{R}'_1\text{-NH-C(Y)-}$  ; 2- $\text{NO}_2$ -4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; aminohexylcarbonyl ; O ; 1 ;  
H ; Phe ;
- $\text{R}'_1\text{-NH-C(Y)-}$  ; 2- $\text{NO}_2$ -4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; propylcarbonyl ; O ; 1 ; H ;  
Phe ;
- 20  $\text{R}'_1\text{-NH-C(Y)-}$  ; 2- $\text{NO}_2$ -4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; cyclopentyl-méthylcarbonyl ;  
O ; 1 ; H ; Phe ;
- $\text{R}'_1\text{-NH-C(Y)-}$  ; 2- $\text{NO}_2$ -4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; phényl-propylcarbonyl ; O ;  
1 ; H ; Phe ;
- $\text{R}'_1\text{-NH-C(Y)-}$  ; 2- $\text{NO}_2$ -4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; phényléthylcarbonyl ; O ; 1 ;
- 25 H ; Phe ;

$R'_1$ -NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; aminobutylcarbonyl ; O ; 1 ;  
H ; Phe ;

$R'_1$ -NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; indolylméthylcarbonyl ; O ; 1 ;  
H ; Phe ;

5  $R'_1$ -NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; aminopentylcarbonyl ; O ; 1 ;  
H ; Phe ;

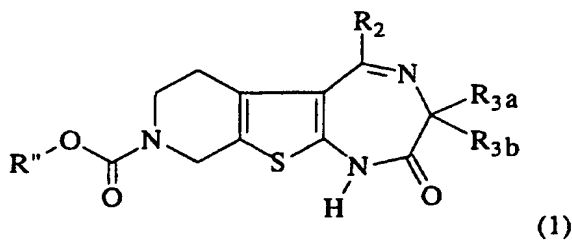
$R'_1$ -NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; Phe ; H ; H ; NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-C(O)-  
NH-CH<sub>2</sub>-C(O)- ; O ; 2 ; Me ; Me ;

$R'_1$ -NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; Phe ; H ; H ; aminohexylcarbonyl ; O ; 2 ; Me ;  
10 Me ;

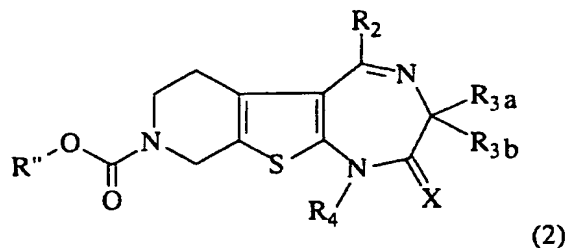
$R'_1$ -NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; néopentyl ; H ; H ; aminohexylcarbonyl ; O ; 1 ;  
H ; Phe ;

$R'_1$ -NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; isobutyl ; H ; H ; aminohexylcarbonyl ; O ; 1 ;  
H ; Phe.

15 Un composé de formule (I) selon l'invention et dans laquelle A---B représente C=N, R<sub>1</sub> l'atome  
d'hydrogène et R<sub>3a</sub> l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, peut être obtenu en faisant réagir  
un composé de formule (1)



20 dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub> ont la signification indiquée ci-dessus et R'' représente un radical  
alkyle inférieur ou arylalkyle inférieur, avec un composé R<sub>4</sub>Z dans lequel R<sub>4</sub> a la signification  
indiquée ci-dessus et Z représente un groupe partant, en présence d'une base forte, pour obtenir  
le composé (2)



dans lequel X représente l'atome d'oxygène, composé (2) ainsi obtenu que l'on peut faire réagir avec un réactif de thiation pour obtenir le composé (2) dans lequel X représente un atome de soufre,

- 5 composé (2) dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre, qui est enfin soumis à une réaction de déprotection du carbamate pour obtenir le produit (1) souhaité.

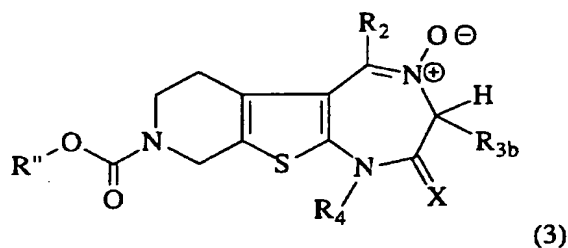
Lors de la préparation des composés de formule (2) dans laquelle X représente l'atome d'oxygène, les composés de formule (1) sont soumis à l'action d'une base forte comme par exemple l'hydruide de sodium au sein d'un solvant inerte comme par exemple le tétrahydrofurane ou la diméthylformamide à une température proche de 20° C. Le composé R<sub>4</sub>Z est ensuite ajouté  
 10 au milieu réactionnel à une température proche de 20° C puis le milieu réactionnel est chauffé aux environs de 80° C. Le groupe partant Z du composé R<sub>4</sub>Z, peut être par exemple un mésylate, tosylate ou un atome d'halogène (de préférence un atome de chlore ou de brome). La préparation des composés de formule (2) dans laquelle X représente l'atome de soufre à partir  
 15 des composés de formule (2) dans laquelle X représente l'atome d'oxygène, peut être mise en œuvre à une température proche de 80° C avec un agent de thiation comme le pentasulfure de phosphore dans un solvant comme la pyridine.

La déprotection du carbamate qui ne touche pas le reste de la molécule, peut-être effectuée selon les méthodes connues de déprotection (T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic  
 20 Synthesis, Wiley-Interscience, 1991). Ainsi, dans le cas où R'' représente un groupement alkyle linéaire (tel que éthyle) ou arylalkyle (tel que benzyle), la déprotection du carbamate peut être mise en œuvre en agitant le milieu réactionnel à température ambiante en milieu fortement acide comme, par exemple, dans l'acide bromhydrique (33 % dans de l'acide acétique). Dans le cas où R'' représente un groupement alkyle plus encombré (tel que t-butyle), la réaction peut être  
 25 mise en œuvre dans l'acide trifluoroacétique dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane à une température voisine de 20° C.

Les produits de formule (1) peuvent-être préparés selon la méthode décrite dans le brevet FR 2645153 ou selon des méthodes analogues.

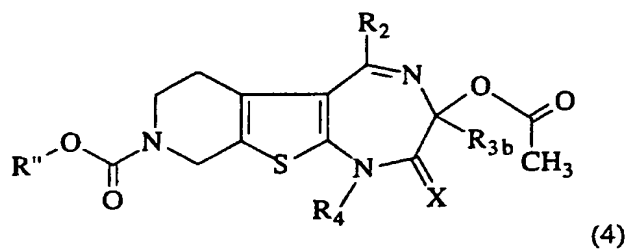
Certains des produits de formule  $R_4Z$  sont en général commercialisés (par exemple par les firmes Acros ou Aldrich) ; les autres peuvent être préparés à partir de l'alcool de formule  $R_4-OH$  dans un solvant inerte comme le dichlorométhane par action par exemple du chlorure de tosylate en présence de triéthylamine ou bien par action de la triphénylphosphine et du tétrabromure de carbone.

Un composé de formule (I) selon l'invention et dans laquelle  $A-B$  représente  $C=N$ ,  $R_1$  l'atome d'hydrogène et  $R_{3a}$  le radical hydroxy, peut être obtenu par oxydation d'un composé de formule (2) tel que défini ci-dessus, dans un solvant inerte pour obtenir un composé de formule (3)



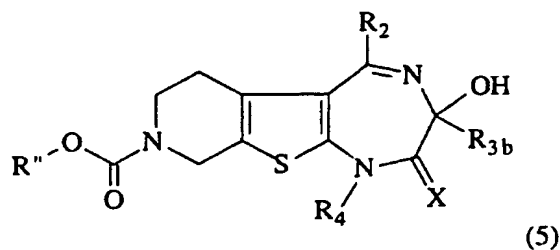
dans laquelle  $R_2$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$ ,  $R''$  et  $X$  ont la signification indiquée ci-dessus,

composé de formule (3) que l'on traite avec l'anhydride acétique pour obtenir un composé de formule (4)



dans laquelle  $R_2$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$ ,  $R''$  et  $X$  ont la signification indiquée ci-dessus,

composé (4) qui est ensuite saponifié pour obtenir le composé de formule (5)

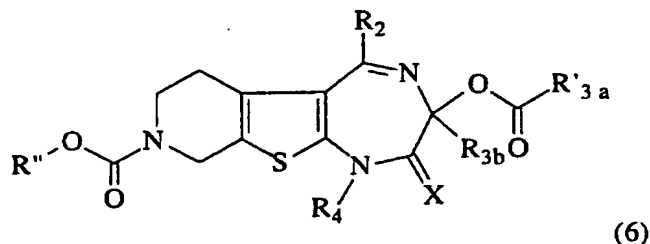


dans laquelle  $R_2$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$ ,  $R''$  et  $X$  ont la signification indiquée ci-dessus,

composé (5) qui est enfin soumis à une réaction de déprotection du carbamate pour obtenir le composé correspondant de formule (I) dans laquelle  $R_1$  représente H et  $R_{3a}$  le radical hydroxy.

5 L'oxydation du composé (2) au niveau de l'imine de la diazépine, peut s'effectuer par action d'un oxydant organique comme par exemple l'acide métachloroperoxybenzoïque, à une température voisine de 20° C, dans un solvant inerte comme le dichlorométhane ou le 1,2-dichloroéthane. La réaction du composé (3) avec l'anhydride acétique est un réarrangement de type Polonowski (Gilman N. W. et al., J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 3969-3978) qui peut être mise en œuvre à une température voisine de 70° C. La réaction de saponification du  
10 composé (4) peut s'effectuer par action d'une base minérale comme par exemple l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de lithium, dans un alcool aliphatique inférieur (méthanol, éthanol par exemple), à une température voisine de 20° C.

Un composé de formule (I) selon l'invention et dans laquelle A---B représente C=N,  $R_1$  l'atome d'hydrogène et  $R_{3a}$  un radical  $-OC(O)-R'_{3a}$ , peut être obtenu en faisant réagir un composé de  
15 formule (5) tel que défini ci-dessus, avec un acide de formule  $R'_{3a}C(O)OH$  dans laquelle  $R'_{3a}$  a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (6)



dans laquelle  $R_2$ ,  $R'_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$ ,  $R''$  et  $X$  ont la signification indiquée ci-dessus,

composé (6) qui est enfin soumis à une réaction de déprotection du carbamate pour obtenir le  
20 composé correspondant de formule (I) dans laquelle  $R_1$  représente H et  $R_{3a}$  le radical  $-OC(O)-R'_{3a}$ .

La transformation du composé (5) en composé (6) peut s'effectuer dans des conditions analogues à celles de réactions d'estérification, connues de l'homme de l'art ; elle peut ainsi être mise en œuvre à une température voisine de 20° C dans un solvant inerte comme le  
25 dichlorométhane ou le 1,2-dichloroéthane.

Les composés de formule I selon l'invention dans laquelle A---B représente C=N,  $R_1$  un radical de formule  $R'_1-NH-C(Y)-$ , peuvent être préparés selon le procédé qui consiste à faire réagir le



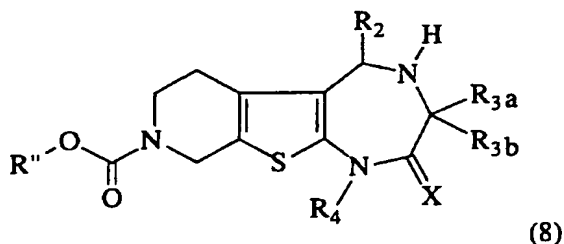
composé correspondant de formule (I) dans laquelle  $R_1$  représente l'atome d'hydrogène, avec un composé de formule



dans laquelle  $R'_1$  et Y ont la signification indiquée ci-dessus, pour former le composé de formule I choisi.

Lors de la préparation du composé de formule I dans laquelle  $R_1$  représente un radical de formule  $R'_1-NH-C(Y)-$ , l'addition du composé de formule (7), sur le composé de formule (I) dans laquelle  $R_1$  représente l'atome d'hydrogène, se fait aisément à une température voisine de 20° C dans un solvant chloré comme le dichlorométhane ou le 1,2-dichloroéthane. Les produits de formule (7) sont pour la plupart commerciaux ou peuvent-être préparés en faisant réagir l'amine correspondante sur le (thio)phosgène selon les méthodes connues de l'homme de l'art.

Un composé de formule (I) selon l'invention et dans laquelle A---B représente  $-C-N(R_5)-$ ,  $R_1$  et  $R_5$  un atome d'hydrogène et  $R_{3a}$  l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, peut être obtenu par action d'un agent réducteur doux en milieu acide, sur un composé de formule (2) tel que défini ci-dessus, pour obtenir le composé de formule (8)



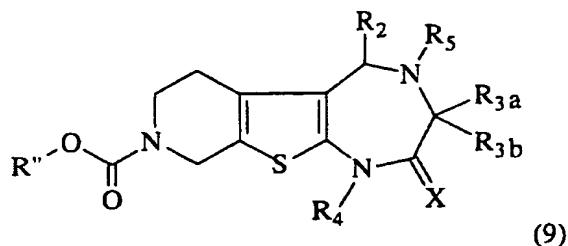
dans laquelle  $R_2$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$ , X et  $R''$  ont la signification indiquée ci-dessus,

composé (8) qui est soumis à une réaction de déprotection du carbamate pour obtenir le produit (I) souhaité dans lequel  $R_1$  représente l'atome d'hydrogène.

Lors de la réduction du composé (2) pour obtenir le composé (8), on peut utiliser un agent réducteur doux comme le cyanoborohydrure de sodium dans un solvant tel qu'un solvant alcoolique inférieur (méthanol, éthanol par exemple) à une température voisine de 20° C.

Un composé de formule (I) selon l'invention et dans laquelle A---B représente  $C-NR_5$ ,  $R_1$  représente un atome d'hydrogène,  $R_{3a}$  l'atome d'hydrogène ou le radical alkyle et  $R_5$  représente un radical alkenyle, peut être obtenu en faisant réagir un composé de formule (8) tel que défini ci-dessus, avec un composé de formule  $Z'R_5$  dans laquelle  $R_5$  a la signification indiquée

ci-dessus et Z' représente un groupe partant, en présence d'une base minérale forte dans un solvant inerte, pour obtenir le composé (9)



dans lequel R<sub>2</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4</sub>, X, R'' et R<sub>5</sub> ont la signification indiquée ci-dessus,

- 5 composé (9) qui est soumis à une réaction de déprotection du carbamate pour obtenir le produit (I) souhaité dans lequel R<sub>1</sub> représente l'atome d'hydrogène.

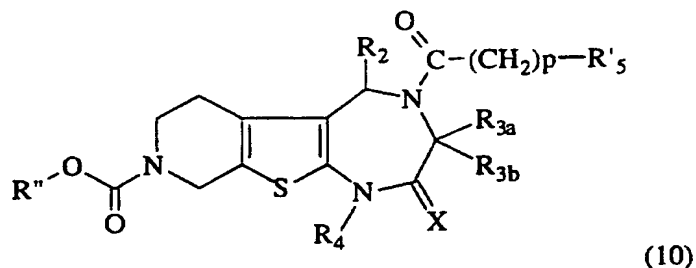
La préparation du composé (9) à partir du composé (8), peut être mise en œuvre par action d'hydruure de sodium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane à une température voisine de 60° C. Le groupe partant Z' du composé Z'R<sub>5</sub> peut être un mésylate, tosylate ou un atome d'halogène.

10

Un composé de formule (I) selon l'invention et dans laquelle A—B représente -C-N(R<sub>5</sub>)-, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>3a</sub> l'atome d'hydrogène ou le radical alkyle et R<sub>5</sub> représente un radical -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R'<sub>5</sub>, peut être obtenu en faisant réagir un composé de formule (8) tel que défini ci-dessus, avec un acide de formule R'<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)OH dans laquelle R'<sub>5</sub> et p ont la

15

signification indiquée ci-dessus, pour obtenir le composé (10) correspondant,



dans lequel R<sub>2</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4</sub>, X, R'', p et R'<sub>5</sub> ont la signification indiquée ci-dessus,

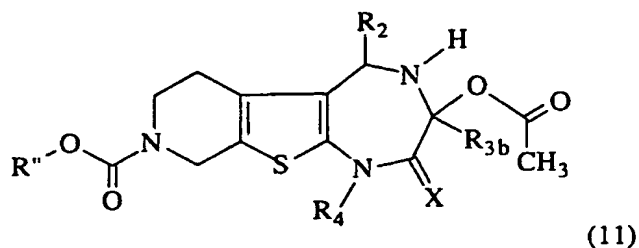
composé (10) qui est soumis à une réaction de déprotection du carbamate pour obtenir le produit (I) souhaité dans lequel R<sub>1</sub> représente l'atome d'hydrogène.

20

La réaction du composé R'<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)OH sur le composé (8) peut s'effectuer dans des conditions similaires aux réactions de couplage peptidique. Elle peut être mise en œuvre à une

température voisine de 20° C dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le 1,2-dichloroéthane.

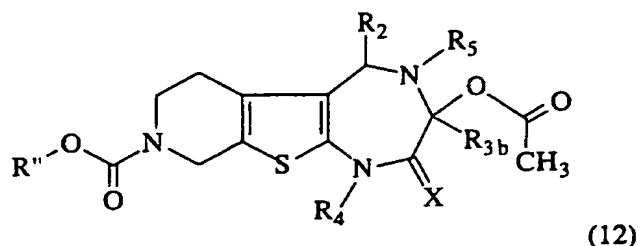
- Un composé de formule (I) selon l'invention et dans laquelle A---B représente -C-N(R<sub>5</sub>)-, R<sub>1</sub> l'atome d'hydrogène et R<sub>3a</sub> le radical hydroxy, peut être obtenu par réduction du composé de
- 5 formule (4), pour obtenir le composé de formule (11)



dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4</sub>, X et R'' ont la signification indiquée ci-dessus,

composé (11) qui est

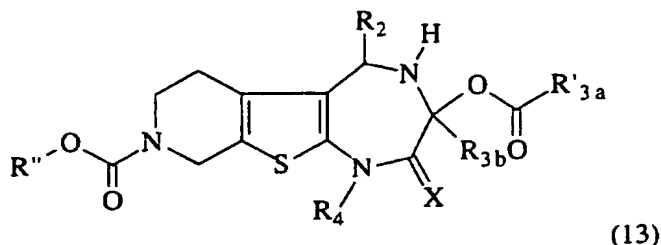
- 10 - soit soumis à une réaction de saponification puis de déprotection du carbamate pour obtenir le produit (I) souhaité dans lequel R<sub>1</sub> et R<sub>5</sub> représentent l'atome d'hydrogène ;
- soit traité par un composé de formule halo-R<sub>5</sub> dans laquelle R<sub>5</sub> représente un radical alkenyle ou un acide de formule R'<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)OH dans laquelle R'<sub>5</sub> a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir le composé de formule (12)



- 15 dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4</sub>, X et R'' ont la signification indiquée ci-dessus et R<sub>5</sub> représente respectivement un radical alkenyle ou R'<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)-,

composé (12) qui est enfin soumis à une réaction de saponification puis de déprotection du carbamate pour obtenir le produit (I) souhaité dans lequel R<sub>1</sub> représente l'atome d'hydrogène et R<sub>5</sub> un radical alkenyle ou R'<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)-.

Un composé de formule (I) selon l'invention et dans laquelle A---B représente  $-C-N(R_5)-$ ,  $R_1$  l'atome d'hydrogène et  $R_{3a}$  un radical  $-OC(O)-R'_{3a}$ , peut être obtenu par réduction du composé de formule (6), pour obtenir un composé de formule (13)

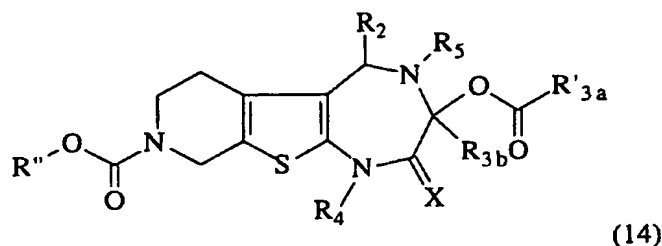


5 dans laquelle  $R_2$ ,  $R'_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$ ,  $X$  et  $R''$  ont la signification indiquée ci-dessus,

composé (13) qui est

- soit soumis à une réaction de déprotection du carbamate pour obtenir le produit (I) souhaité dans lequel  $R_1$  et  $R_5$  représentent l'atome d'hydrogène ;

10 - soit traité par un composé halo- $R_5$  dans laquelle  $R_5$  représente un radical alkenyle ou un acide de formule  $R'_5-(CH_2)_p-C(O)OH$  dans laquelle  $R'_5$  a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir le composé de formule (14)



dans laquelle  $R_2$ ,  $R'_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$ ,  $X$  et  $R''$  ont la signification indiquée ci-dessus et  $R_5$  représente respectivement un radical alkenyle ou  $R'_5-(CH_2)_p-C(O)-$  ;

15 composé (14) qui est enfin soumis à une réaction de déprotection du carbamate pour obtenir le produit (I) souhaité dans lequel  $R_1$  représentent l'atome d'hydrogène et  $R_5$  respectivement un radical alkenyle ou  $R'_5-(CH_2)_p-C(O)-$ .

Les conditions d'ajout du radical  $R_5$  (différent de H) sur l'atome d'azote des diazépines (11) et (13) sont identiques aux conditions de réactions pour la préparation des composés (9) et (10).

20 Les réactions de déprotection des carbamates (5), (6), (8), (9), (10), (13) et (14) sont telles définies précédemment ; le radical  $R''$  est choisi suivant les autres fonctions présentes dans la

molécule et dans le but d'obtenir une déprotection sélective du groupement carbamate  $R''OC(O)N-$ .

Les composés de formule I selon l'invention dans laquelle A—B représente  $-C-N(R_5)-$  et  $R_1$  représente un radical de formule  $R'_1-NH-C(Y)-$ , peuvent être préparés par action d'un composé  
5 de formule (7)  $R'_1-N=C=Y$  dans laquelle  $R'_1$  et Y ont la signification indiquée ci-dessus, sur le composé de formule (I) correspondant dans laquelle  $R_1$  représente l'atome d'hydrogène, pour former le composé de formule I choisi.

Les composés de formule (2) sont nouveaux. L'invention a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux, et notamment à titre de produits industriels nouveaux destinés à la  
10 préparation des composés de formule (I) selon l'invention, les produits de formule (2).

Les composés I de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. C'est ainsi que l'on a découvert que les composés I de la présente invention ont une haute affinité pour un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine. Ils peuvent être utilisés comme agonistes ou antagonistes non-peptidiques de la somatostatine de manière sélective ou non.

15 Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans différentes applications thérapeutiques. Ils peuvent avantageusement être utilisés pour traiter les états pathologiques ou les maladies tels que présentés ci-dessus et dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s).

On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés  
20 pharmacologiques des composés de l'invention.

La présente demande a également pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule I telle que définie ci-dessus, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule I, ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, un au moins des médicaments tels que  
25 définis ci-dessus, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose  
30 carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants

organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau, additionnés à des huiles ou des graisses pharmaceutiquement acceptables. Les compositions liquides stériles peuvent être utilisées pour les injections intramusculaires, intrapéritonéales ou sous-cutanées et les compositions stériles peuvent également être administrées par intraveineuse.

Tous les termes techniques et scientifiques utilisés dans le présent texte ont la signification connue de l'homme de l'art. Par ailleurs, tous les brevets (ou demandes de brevet) ainsi que les autres références bibliographiques sont incorporés par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

### **PARTIE EXPÉRIMENTALE :**

#### **Exemple 1**

5-(2-chlorophényl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-1-(2-phényléthyl)-2H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [2,3-e]-1,4-diazépine-2-one

#### **1<sup>ère</sup> étape**

5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5] thiéno [2,3-e] -1,4-diazépine-8-carboxylate d'éthyle

Sous argon, on solubilise 18 g de 5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-2-oxo-8H-pyrido [4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carboxylate d'éthyle (4,46 mmol) dans 180 ml de diméthylformamide anhydre. On ajoute de l'hydru de sodium à 60 % (1,784 g, 4,46 mmol) puis on chauffe environ 30 minutes à 50° C jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement. On refroidit à une température voisine de 20° C puis on ajoute à la seringue le 2-bromoéthylbenzène (6,2 ml, 4,46 mmol). On agite 16 heures à 23° C puis on verse le milieu réactionnel dans une solution saturée en chlorure d'ammonium (400 ml). On extrait avec de l'acétate d'éthyle (2 x 500 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis le solvant est évaporé au rotavapor. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane : 0-100 à 20-80), on évapore des fractions contenant seulement le produit et on obtient le produit souhaité sous forme d'une poudre amorphe blanche (20,3 g, 89 %).

Point de fusion : 70-78° C

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,07 (m, 3H) ; 1,46 (m, 1H) ; 1,93-1,97 (m, 1H) ; 2,85 (m, 2H) ; 3,08 (m, 1H) ; 3,69 (m, 2H) ; 3,69 (m, 1H) ; 4,02 (m, 2H) ; 4,38 (m, 2H) ; 4,73 (m, 2H) ; 7,20-7,49 (m, 9H).

IR (cm<sup>-1</sup>) : 3427 ; 2978 ; 2927 ; 1686 (v C=O carbamate) ; 1678 (v lactame) ; 1231 ; 1115 ; 761

2<sup>ème</sup> étape

- 5 5-(2-chlorophényl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-1-(2-phényléthyl)-2H-pyrido [4',3':4,5]thiéno [2,3-e] -1,4-diazépine-2-one

- 10 On agite durant 12 heures à une température voisine de 20° C, un mélange contenant le composé obtenu à l'étape précédente (20,3 g, 0,04 mol) dans une solution d'acide bromhydrique à 33 % dans l'acide acétique (500 ml). On chauffe 3 heures à 40° C puis on évapore les acides au rotavapor. L'huile obtenue est reprise dans 300 ml d'eau puis une solution saturée en bicarbonate de sodium (300 ml) est ajoutée doucement et avec précaution. On extrait avec du dichlorométhane (2 x 300 ml), sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant pour obtenir le produit souhaité sous forme d'une poudre amorphe violacée (17 g, 97 %).
- 15 Point de fusion : 70-78° C  
IR (cm<sup>-1</sup>) : 3427 ; 2978 ; 2927 ; 1678 (v lactame) ; 1231 ; 1115 ; 761  
HPLC (UV) : 99 %

**Exemple 2**

- 20 5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-N-(4-méthoxy-2-nitrophényl)-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carbothioamide

- 25 On agite durant 3 heures à une température voisine de 20° C et sous atmosphère d'argon, un mélange contenant la 5-(2-chlorophényl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-1-(2-phényléthyl)-2H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-2-one (0,2 g, 0,46 mmol) et le 4-méthoxy-2-nitroisothiocyanate (0,096 g, 0,46 mmol) dans 4 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute dans le milieu réactionnel de l'éther (2 ml) et on laisse l'agitation environ trente minutes jusqu'à précipitation. Le solide est filtré sur fritté et lave à l'éther isopropylique (2 x 5 ml) puis à l'isopentane (5 ml). Après séchage sous vide à une température inférieure à 100° C, on obtient
- 30 le produit souhaité sous forme d'une poudre jaune (0,195 g, 66 %).  
Point de fusion : 145-150° C  
RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,70 (m, 1H) ; 2,12 (m, 1H) ; 2,81-2,88 (m, 2H) ; 3,55 (m, 1H) ; 3,74 (m, 1H) ; 3,84 (s, 3H) ; 3,96 (m, 1H) ; 4,23 (m, 1H) ; 4,41 (m, 1H) ; 4,73-4,82 (m, 2H) ; 5,42 (m, 1H) ; 7,20-7,51 (m, 12H) ; 9,49 (s, 1H).
- 35 IR (cm<sup>-1</sup>) : 3427 ; 2978 ; 2927 ; 1678 (v C=O lactame) ; 1530 ; 1210 ; 1030  
HPLC (UV) : 99 %

**Exemple 3**

5-(2-chlorophényl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-1-(2-phényléthyl)-2H-pyrido [4',3':4,5]thiéno [2,3-e] -1,4-diazépine-2-thione

**5 1<sup>ère</sup> étape**

5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-1-(2-phényléthyl)-2-thioxo-8H-pyrido[4',3':4,5] thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carboxylate d'éthyle

10 On chauffe à une température voisine de 85° C et durant 5 heures un mélange contenant le 5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido [4',3':4,5] thieno [2,3-e]-1,4-diazépine-8-carboxylate d'éthyle (0,97 g, 1,91 mmol) et du pentasulfure de phosphore (0,425 g, 1,91 mmol) dans de la pyridine (10 ml). On revient à une température voisine de 20° C et le résidu est filtré sur fritté. La pyridine contenu dans le filtrat est évaporée au rotavapor (en s'aidant avec du toluène). On ajoute ensuite du dichlorométhane (40 ml) puis la

15 phase organique est lavée, séchée sur sulfate de magnésium et le solvant évaporé. On chauffe ensuite la poudre obtenue pendant une heure au reflux de l'acétonitrile (100 ml). Après évaporation du solvant au rotavapor, on purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane : 20-80 à 45-55). On évapore les fractions contenant seulement le produit pour obtenir le produit souhaité sous forme d'une poudre jaune (0,1 g).

20 RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0,84 (m, 3H) ; 1,49 (m, 1H) ; 1,95-1,99 (m, 1H) ; 2,8-3,12 (m, 3H) ; 3,70 (m, 2H) ; 4,03-4,19 (m, 2H) ; 4,31-4,34 (m, 2H) ; 4,80 (m, 1H) ; 4,98-5,05 (m, 1H) ; 5,37 (d, 1H) ; 6,95-7,67 (m, 9H)  
IR (cm<sup>-1</sup>) : 3427 ; 2978 ; 2927 ; 1701 (ν C=O lactame) ; 1592 ; 1384 ; 1296 ; 1225 ; 761

**25 2<sup>ème</sup> étape**

5-(2-chlorophényl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-1-(2-phényléthyl)-2H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [2,3-e]-1,4-diazépine-2-thione

30 On agite, pendant trois jours, le composé obtenu lors de l'étape précédente (0,1 g, 0,19 mmol) dans de l'acide bromhydrique dilué à 33 % dans l'acide acétique (30 ml). On évapore au rotavapor les acides en s'aidant avec du toluène. On ajoute du dichlorométhane (30 ml) et une solution saturée en bicarbonate de sodium (50 ml). On agite durant quelques heures puis la phase organique est extraite et séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour obtenir le produit souhaité.

35



**Exemple 4**

5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-N-(4-méthoxy-2-nitrophényl)-1-(2-phényléthyl)-2-thioxo-8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carbothioamide

- 5 86 mg de 5-(2-chlorophényl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-1-(2-phényléthyl)-2H-pyrido [4',3':4,5]thiéno [2,3-e]-1,4-diazépine-2-thione sont mis en réaction avec du 4-méthoxy-2-nitroisothiocyanate (0,040 g, 0,19 mmol) dans 2 ml de dichlorométhane à une température voisine de 20° C. Le mélange réactionnel est agité durant 2 heures et de l'éther isopropylique (3 ml) est ajouté jusqu'à précipitation. Après filtration sur fritté et lavage à l'éther isopropylique (2 x 3 ml) et à l'isopentane (5 ml), on purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane : 20-80 à 40-60). Après évaporation des fractions contenant seulement le produit, on obtient le produit souhaité sous forme d'une poudre orange (0,03 g, 24 %).

Point de fusion : 152° C

- 15 HPLC MS : 99 % à 230 nm (MH<sup>+</sup> trouvée 662,1 ; MH<sup>+</sup> théorie 662,2)

**Exemple 5**

5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-3-hydroxy-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido [4',3':4,5]thieno[2,3-e]-1,4-diazépine-2-one

20

1<sup>ère</sup> étape

5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-4-oxide-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido [4',3':4,5]thieno[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carboxylate de t-butyle

- 25 On dissout à 23° C du 5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carboxylate de t-butyle (22 g, 41 mmol) dans du 1,2-dichloro éthane (320 ml). On ajoute de l'acide méta-chloroperoxybenzoïque à 85 % (21,6 g, 0,1 mol). On agite 24 h à 23° C puis on ajoute une solution d'hydroxyde de sodium 5N (400 ml). Après décantation, on lave la phase organique à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre au rotavapor. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane : 50-50 à 80-20), on évapore les fractions contenant seulement le produit. Le solide obtenu est agité dans un mélange de solvants : éther isopropylique-isopentane (20-80). Après filtration sur fritté et lavage à l'isopentane, on obtient le produit souhaité sous forme d'une poudre blanche (5,9 g, 26 %).
- 35 RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,35 (s, 9H) ; 1,96 (m, 1H) ; 2,87-3,07 (m, 3H) ; 3,70 (m, 1H) ; 3,88 (m, 1H) ; 4,30 (m, 1H) ; 4,45 (m, 2H) ; 4,67 (m, 1H) ; 4,99 (m, 1H) ; 6,81 (s, 1H) ; 7,22-7,84 (m, 9H).

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1689 (ν C=O carbamate) ; 1679 (ν C=O lactame) ; 750

HPLC (UV) : 99 %

2<sup>ème</sup> étape

- 5 3-acétyloxy-5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido  
[4',3':4,5]thiéo[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carboxylate de t-butyle

On verse le composé obtenu à l'étape précédente (5,8 g, 10 mmol) dans de l'anhydride acétique (58 ml) puis on chauffe à 70° C pendant 2 h. On laisse refroidir puis on verse le milieu réactionnel dans une solution saturée en bicarbonate de sodium à 10 % (150 ml). On agite 30 minutes puis on extrait à l'acétate d'éthyle. On décante, lave la phase organique avec une solution saturée en bicarbonate de sodium à 10 % (2 x 150 ml) puis à l'eau (2 x 150 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane : 20-80 à 15 50-50), on évapore les fractions contenant seulement le produit. Le solide obtenu est retraité dans un mélange de solvants : éther isopropylique-isopentane (20-80). Après filtration sur fritté et lavage à l'isopentane, on obtient le produit souhaité sous forme d'une poudre beige (5,2 g, 84 %).

12 17 20 IR (cm<sup>-1</sup>) : 3420 ; 2975 ; 1742 (ν C=O ester) ; 1702 (ν C=O carbamate) ; 1679 (ν lactame) ;  
1233 ; 1111 ; 755

3<sup>ème</sup> étape

- 25 5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-3-hydroxy-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-  
pyrido[4',3':4,5]thiéo[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carboxylate de t-butyle

On dissout le composé obtenu à l'étape précédente (2,5 g, 4,2 mmol) dans du méthanol (60 ml). On refroidit à -5° C puis on ajoute goutte à goutte une solution d'hydroxyde de sodium (0,168 g dans 6 ml d'eau). On agite 2 h à 23° C. Le solvant est évaporé puis le mélange réactionnel est repris dans du dichlorométhane. On lave à l'eau puis avec une solution saturée en chlorure d'ammonium (2 x 100 ml). Après décantation, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane : 20-80 à 50-50), on évapore les fractions contenant seulement le produit. Après filtration sur fritté et lavage à l'isopentane, on obtient le produit souhaité sous forme d'une poudre jaune (4,1 g, 87 %).

35 Point de fusion : 138-140° C

4<sup>ème</sup> étape

5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-3-hydroxy-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-e]-1,4-diazépine-2-one

- 5 Le produit obtenu à l'étape précédente (0,56 g, 1 mmol) est solubilisé dans du dichlorométhane (8 ml). On ajoute l'acide trifluoroacétique (2,5 ml) et on agite 2 h à 23° C. Le solvant est évaporé et l'huile obtenue est reprise dans 5 ml d'acétone. On ajoute 20 ml d'éther et on agite jusqu'à précipitation. Après filtration sur fritté et lavage à l'éther, on obtient le produit souhaité sous forme d'une poudre beige (0,32 g, 56 %).
- 10 Point de fusion : 180-189° C

**Exemple 6**

5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-3-hydroxy-N-(4-méthoxy-2-nitrophényl)-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carbothioamide

- 15 On dissout la 5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-3-hydroxy-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-2-one (0,167 g, 0,29 mmol) dans du dichlorométhane (2 ml). On ajoute de la triéthylamine (0,06 ml, 0,44 mmol) puis le 4-méthoxy-2-nitrophénylisothiocyanate (0,062 g, 0,29 mmol). Après agitation à 23° C durant 2 h, on
- 20 évapore le solvant. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane-méthanol : 98-2), on évapore les fractions contenant seulement le produit. Le solide est repris dans de l'éther et une goutte de dichlorométhane et une goutte d'acétone sont rajoutées. Après filtration sur fritté et lavage du solide à l'éther, on obtient le produit souhaité sous forme d'une poudre jaune (0,08 g, 41 %).
- 25 Point de fusion : 143-145° C

**Exemple 7**

3-(7-amino-1-oxo-heptyloxy)-5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine

30

1<sup>ère</sup> étape

5-(2-chlorophényl)-3-[7-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-1-oxo-heptyloxy]-1,2,3,6,7,9-hexahydro-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carboxylate de t-butyle

35

On ajoute 1 g de 5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-3-hydroxy-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carboxylate de t-butyle

- (1,8 mmol) dans un mélange contenant l'acide 7-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino-heptanoïque (0,45 g, 1,8 mmol), du chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (0,42 g, 2,16 mmol), de la triéthylamine (0,25 ml, 2,2 mmol) et de la 4-diméthylaminopyridine (0,22 g, 1,8 mmol) dans du dichlorométhane (10 ml). On agite 24 h à 23° C puis on ajoute du dichlorométhane (30 ml) et de l'eau glacée (20 ml). On agite et laisse décanter. La phase organique est lavée avec de l'eau (2 x 20 ml), séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant au rotavapor, on chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane : 2-98 à 5-95). On évapore les fractions contenant seulement le produit. On obtient le produit souhaité sous forme d'une poudre amorphe blanche (1,0 g, 71 %). Point de fusion 90-94° C.
- RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,24-1,62 (m, 27H) ; 1,95 (d, 1H) ; 2,5 (m, 2H) ; 2,8-2,9 (m, 4H) ; 3 (m, 1H) ; 3,82 (m, 1H) ; 3,86 (m, 1H) ; 4,35 (m, 2H) ; 4,70 (d, 1H) ; 5,94 (s, 1H) ; 6,73 (m, 1H) ; 7,2-7,3 (m, 5H) ; 7,47-7,56 (m, 4H)
- IR (cm<sup>-1</sup>) : 3381 ; 2932 ; 1744 (ν C=O ester) ; 1704-1677 (ν C=O carbamates et ν C=O lactame) ; 1165
- HPLC MS : 99,1 % à 250 nm (MH<sup>+</sup> trouvée 779,3 ; MH<sup>+</sup> théorie 779,32)

## 2<sup>ème</sup> étape

- 3-(7-amino-1-oxo-heptyloxy)-5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-2-one

- Le composé obtenu à l'étape précédente (0,95 g, 1,2 mmol) est solubilisé dans du dichlorométhane (2 ml). On ajoute de l'acide trifluoroacétique (1 ml) et on agite 16 h à 23° C. Après évaporation du solvant au rotavapor en s'aidant avec du toluène (2 x 20 ml), on purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane-méthanol-triéthylamine : 94-6-0 à 89-10-1). Après évaporation des fractions contenant seulement le produit, on obtient le produit souhaité sous forme d'une poudre blanche (0,13 g, 19 %).
- RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,28-1,64 (m, 13H) ; 2-2,2 (m, 1H) ; 2,52 (m, 2H) ; 2,73-2,87 (m, 4H) ; 3,2-3,4 (m, 1H) ; 3,82 (m, 1H) ; 4,26-4,37 (m, 2H) ; 5,94 (s, 1H) ; 7,22-7,55 (m, 9H) ; 7,95 (sé, 2H)
- HPLC MS : 96,5 % à 250 nm (MH<sup>+</sup> trouvée 579,2 ; MH<sup>+</sup> théorie 579,22)

**Exemple 8**

3-(7-amino-1-oxo-heptyloxy)-5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-N-(4-méthoxy-2-nitrophényl)-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carbothioamide

5

On solubilise la 3-(7-amino-1-oxo-heptyloxy)-5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-2-one (0,11 g, 0,2 mmol) dans du dichlorométhane (2 ml). On ajoute le 4-méthoxy-2-nitrophénylisothiocyanate (0,047 g, 0,22 mmol). On agite 24 h à 23° C puis on ajoute de l'éther isopropylique (20 ml) jusqu'à précipitation du solide. On agite le mélange hétérogène en rajoutant de l'éther (2 ml) et du dichlorométhane (0,5 ml). Après filtration sur fritté et lavage à l'éther isopropylique, on obtient le produit souhaité sous forme d'une poudre orange (0,045 g, 29 %).

10

Point de fusion 90-95° C.

HPLC MS : 89,3 % à 250 nm (MH<sup>+</sup> trouvée 789,2 ; MH<sup>+</sup> théorie 789,23)

15

**Exemple 9**

4-(7-amino-1-oxo-heptyl)-5-(2-chlorophényl)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahydro-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-2-one

**1<sup>ère</sup> étape**

20

5-(2-chlorophényl)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahydro-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carboxylate de t-butyle

25

A température ambiante et sous argon, on ajoute de l'acide acétique (12 ml) à 4 g de 5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido [4',3':4,5] thiéno [2,3-e]-1,4-diazépine-8-carboxylate de t-butyle (7,9 mmol). On ajoute ensuite de l'éthanol (60 ml) puis on refroidit à 0° C et on ajoute lentement du cyanoborohydrure de sodium (1,5 g, 2,4 mmol). Le mélange réactionnel est agité une heure à 23° C puis versé dans l'eau puis on extrait avec du dichlorométhane (2 x 100 ml). La phase organique est lavée avec une solution d'ammoniaque à 10 % (2 x 50 ml), séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient le produit souhaité sous forme d'un solide blanc amorphe (2,96 g, 75 %).

30

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,36 (s, 9H) ; 1,65 (m, 1H) ; 2,16 (m, 1H) ; 2,78 (m, 1H) ; 2,91 (m, 1H) ; 3,38 (m, 1H) ; 3,42 (m, 2H) ; 3,50 (m, 2H) ; 4,20 (m, 1H) ; 4,40 (m, 1H) ; 4,50 (m, 1H) ; 5,46 (m, 1H) ; 7,30 (m, 8H) ; 7,43 (m, 1H)

35

IR (cm<sup>-1</sup>) : 3350 (ν NH diazépine) ; 2950 ; 1687 (ν C=O carbamate) ; 1672 (ν C=O lactame) ; 1365 ; 1172 ; 751

HPLC (UV) : 99,4 %

2<sup>ème</sup> étape

- 5 5-(2-chlorophényl)-4-[7-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-1-oxo-heptyl]-  
1,2,3,4,5,6,7,9-octahydro-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-e]-  
1,4-diazépine-8-carboxylate de t-butyle

- On solubilise le produit obtenu lors de l'étape précédente (1 g, 1,86 mmol) dans du 1,2-dichloro-éthane (20 ml). On ajoute de la résine N-cyclohexyl carbodiimide, du N'-méthyl polystyrène HI (2,3 g, 5,6 mmol) et du tétrahydrofurane (0,5 ml). On ajoute l'acide
- 10 7-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino-heptanoïque (0,91 g, 3,7 mmol) et on agite 48 h à 23° C. La résine est filtrée. On évapore le solvant et on reprend le milieu réactionnel dans du dichlorométhane (30 ml). On ajoute de la résine basique échangeuse d'ion puis on agite durant 1 heure et on filtre. Après évaporation du solvant au rotavapor, on obtient le produit souhaité sous forme d'un solide blanc amorphe (1,2 g, 86 %).
- 15 RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,15 (m) ; 1,25(m) ; 1,36 (s) ; 1,41 (s) ; 1,52 (m) ; 2,85 (m) ; 2,16 (m) ; 2,22-2,40 (m) ; 2,58 (m) ; 2,81 (m) ; 3,48 (m) ; 3,75 (m) ; 3,90 (m) ; 4,35 (m) ; 4,40-4,60 (m) ; 6,0-7,0 (m) ; 7,30 (m) ; 7,18-7,40 (m)  
IR (cm<sup>-1</sup>) : 3378 (ν NH carbamate) ; 2974 ; 2930 ; 1700 (ν C=O carbamates) ; 1676 (ν C=O lactame) ; 1391 ; 1168 ; 759

20

3<sup>ème</sup> étape

- 4-(7-amino-1-oxo-heptyl)-5-(2-chlorophényl)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahydro-1-(2-phényléthyl)-  
8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-2-one
- 25 On agite 4 h à 23° C une solution contenant le composé obtenu lors d'étape précédente (1 g, 1,3 mmol) et de l'acide trifluoroacétique (3 ml) dans 10 ml de dichlorométhane. On évapore le mélange réactionnel en reprenant avec du toluène (2 x 30 ml) et de l'éther (2 x 30 ml). On agite le résidu dans un mélange de solvant contenant éther-acétone-dichlorométhane (90-0,5-0,5) pendant 5 minutes. On filtre sur fritté puis on lave à l'éther. On obtient le produit souhaité sous
- 30 forme d'une poudre blanche (1,0 g, 96 %).  
Point de fusion : 149-152° C  
RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,20-1,57 (m) ; 1,86-2,25 (m) ; 2,56-2,79 (m) ; 2,91 (m) ; 3,30 (m) ; 3,79-3,91 (m) ; 4,27-4,37 (m) ; 6,07-6,63 (m) ; 6,63-6,99 (m) ; 7,01-7,76 (m) ; 9,45 (m).

35

**Exemple 10**

4-(7-amino-1-oxo-heptyl)-5-(2-chlorophényl)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahydro-N-(4-méthoxy-2-nitrophényl)-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carbothioamide

5

On ajoute de la triéthylamine (0,22 ml, 1,5 mmol) à 0,5 g de 4-(7-amino-1-oxo-heptyl)-5-(2-chlorophényl)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahydro-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-e]-1,4-diazépine-2-one (0,63 mmol) dissout dans du dichlorométhane (12 ml). On ajoute ensuite du 4-méthoxy-2-nitro-phénylisothiocyanate (0,146 g, 0,69 mmol) et on agite une heure à 23° C puis on évapore le solvant au rotavapor. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane-méthanol-ammoniaque : 98-2-0 à 95-5-0,5), on évapore les fractions contenant seulement le produit puis on ajoute un minimum de dichlorométhane puis une solution d'acide chlorhydrique 1M (0,2 ml). On agite à 23° C pendant 30 minutes puis on filtre sur fritté le produit obtenu. Après lavage à l'éther, on obtient le produit souhaité sous forme d'une poudre orange (0,12 g, 25 %).

10

Point de fusion : à partir de 160° C

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,32 (m) ; 1,57 (m) ; 1,9 (m) ; 2,10 (m) ; 2,33 (m) ; 2,43-2,75 (m) ; 3,57-3,35 (m) ; 3,83 (m) ; 4,35 (m) ; 5,00 (m) ; 5,30 (m) ; 6,65 (m) ; 7,00 (m) ; 7,50-7,01 (m) ; 7,89 (m) ; 9,69 (m)

15

IR (cm<sup>-1</sup>) : 3420 (v NH) ; 2930 ; 1670 ; 1664 ; 1655 ; 1649 ; 1532 ; 1348

HPLC (UV) : 96 %

**Exemple 11**

5-(2-chlorophényl)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahydro-4-(3-méthyl-2-butenyl)-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine

25

1<sup>ère</sup> étape

5-(2-chlorophényl)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahydro-4-(3-méthyl-2-butenyl)-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carboxylate de t-butyle

30

On dissout 0,5 g de 5-(2-chlorophényl)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahydro-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carboxylate de t-butyle (1 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (20 ml). On ajoute par portion l'hydru de sodium dispersé à 60 % (0,028 g, 1,1 mmol). On attend la fin du dégagement puis on ajoute goutte à goutte le 1-bromo-3-méthyl-2-butène (0,125 ml, 1,1 mmol). On agite 3 h à 23° C et on chauffe toute la nuit à 60° C puis on rajoute du dérivé halogéné (0,125 ml, 1,1 mmol). On chauffe 48 h à 60° C. Le milieu réactionnel est versé dans une solution saturée en chlorure d'ammonium (30 ml) puis on ajoute de l'acétate d'éthyle (30 ml). Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec de

35

l'acétate d'éthyle (30 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et le solvant évaporé. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane : 20-80 à 50-50), les fractions contenant seulement le produit sont évaporées et on obtient le produit souhaité sous forme d'une poudre amorphe jaune pâle (0,47 g, 79 %).

5 RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,37 (s, 9H) ; 1,53 (s, 3H) ; 1,67 (s, 3H) ; 2,06-2,48 (m, 2H) ; 2,49 (m, 1H) ; 2,61 (m, 1H) ; 3,11 (m, 2H) ; 3,23 (m, 1H) ; 3,3 (m, 1H) ; 3,48 (m, 2H) ; 3,70 (m, 1H) ; 4,46 (m, 1H) ; 4,46 (m, 2H) ; 5,17 (m, 2H) ; 5,17 (m, 2H) ; 7,17-7,55 (m, 9H).

10 IR (cm<sup>-1</sup>) : 2974 ; 2926 ; 2855 ; 1697 (ν C=O carbamate) ; 1676 (ν C=O lactame) ; 1365 ; 1165 ; 750 ; 699

HPLC (UV) : 98,5 %

### 2<sup>ème</sup> étape

15 5-(2-chlorophényl)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahydro-4-(3-méthyl-2-butenyl)-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-2-one

On dissout le composé obtenu lors de l'étape précédente (0,4 g, 0,65 mmol) dans du dichlorométhane (5 ml) puis on ajoute de l'acide trifluoroacétique (2 ml). On laisse agiter durant 2 h à 23° C puis on évapore le solvant et l'excès d'acide au rotavapor. Après purification  
20 par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane-méthanol-ammoniaque : 98-0-0 à 98-2-0,2), on évapore les fractions contenant seulement le produit. On reprend l'huile résiduelle dans de l'éther (20 ml). Après refroidissement, on ajoute de l'éther chlorhydrique 1 M (0,2 ml) et on agite 15 minutes le solide obtenu qui est ensuite filtré sur fritté et lavé à l'éther. On obtient le produit souhaité sous forme d'une poudre jaune pâle (0,11 g, 33 %).

25 Point de fusion : 114-118° C

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,55 (s, 3H) ; 1,69 (s, 3H) ; 2,3-2,65 (m, 4H) ; 3,14-3,40 (m, 7H) ; 3,68 (m, 1H) ; 3,97 (m, 1H) ; 4,27 (m, 2H) ; 5,14 (m, 2H) ; 7,16-7,56 (m, 9H) ; 9,50 (m, 2H).

### 30 Exemple 12

5-(2-chlorophényl)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahydro-4-(3-méthyl-2-butenyl)-N-(4-méthoxy-2-nitrophényl)-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carbothioamide

35 On solubilise 0,22 g de 5-(2-chlorophényl)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahydro-4-(3-méthyl-2-butenyl)-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thiéno[2,3-e]-1,4-diazépine-2-one (0,43 mmol) dans du dichlorométhane (2 ml) puis on ajoute le 4-méthoxy-2-nitro-phénylisothiocyanate (0,1 g, 0,48 mmol). Après agitation pendant 1 h à 23° C, le solvant est évaporé. Après purification par



chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane-méthanol : 100-0 à 99,5-0,5), les fractions contenant seulement le produit sont évaporées et le solide obtenu repris dans de l'isopentane (20 ml). On ajoute de l'éther (2 ml) puis on agite durant 20 minutes, filtre sur fritté et lave avec un minimum d'éther isopropylique et de l'isopentane. On obtient le produit souhaité sous forme d'une poudre jaune pâle (0,19 g, 61 %).

Point de fusion : 80-84° C

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,55 (s, 3H) ; 1,69 (s, 3H) ; 2,25-2,67 (m, 3H) ; 3,07-3,26 (m, 4H) ; 3,70 (m, 1H) ; 3,84 (s, 3H) ; 3,96 (m, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 5,00-5,18 (m, 4H) ; 6,86-7,59 (m, 13H) ; 9,52 (s, 1H).

IR (cm<sup>-1</sup>) : 3482 ; 2974 ; 2926 ; 2855 ; 1671 (ν C=O lactame) ; 1500 ; 1302

HPLC (UV) : 98 %

### Exemple 13

5-(2-chlorophényl)-1,3,4,5,6,7,8,9-octahydro-1-(2-phényléthyl)-2H-pyrido[4',3':4,5]

thieno[2,3-e]-1,4-diazépine-2-one

On solubilise le 5-(2-chlorophényl)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahydro-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carboxylate de t-butyle (0,5 g, 0,93 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (10 ml). On ajoute l'acide trifluoroacétique (3 ml) et on agite à une température voisine de 20° C pendant deux heures. On évapore les solvants en reprenant plusieurs fois avec du toluène. Un mélange de solvant (éther-dichlorométhane-acétone 30-0,5-0,5 ml) est ajouté puis le mélange réactionnel est agité deux heures jusqu'à précipitation. Après filtration sur fritté, lavage à l'éther puis séchage sous vide, on obtient le produit souhaité sous forme d'une poudre jaune (0,34 g, 85 %)

Point de fusion : 128-130° C

HPLC MS : 97 % à 270 nm (MH<sup>+</sup> trouvée 438,1 ; MH<sup>+</sup> théorie 438,14)

### Exemple 14

5-(2-chlorophényl)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahydro-N-(4-méthoxy-2-nitro-phényl)-2-oxo-

1-(2-pentyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carbothioamide

On ajoute de l'acide acétique (0,5 ml) sur 0,16 g de 5-(2-chlorophényl)-1,2,3,6,7,9-hexahydro-N-(4-méthoxy-2-nitrophényl)-2-oxo-1-(2-pentyl)-8H-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-e]-1,4-diazépine-8-carbothioamide (0,26 mmol). On ajoute à cette suspension jaune de l'éthanol (3,5 ml) puis on rajoute goutte à goutte de l'acide acétique (1 ml) et enfin du cyanoborohydrure de sodium (0,033 g, 0,52 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant une heure puis on chauffe une heure à 40° C jusqu'à solubilisation. On agite ensuite 2 heures à 22° C. Le milieu réactionnel est versé dans de l'eau glacée (30 ml). On agite, filtre puis lave

abondamment à l'eau. On sèche sous vide sans chauffer et on obtient le produit souhaité sous forme d'une poudre orange (0,145 g, 83 %)

Point de fusion : à partir de 90° C

HPLC MS : 94 % à 240 nm (M trouvée 614,1 ; MH+ théorie 614,17)

- 5 D'autres composés, obtenus selon des procédés analogues à ceux décrits dans les exemples 1 à 14, sont présentés ci-dessous. Les exemples 15 à 45 illustrent les composés dans lesquels A---B représente  $-C=N-$  ; les exemples 46 à 70 illustrent les composés dans lesquels A---B représente  $-C-N(R_5)-$ .

- 10 Les radicaux  $R_1$  ;  $R'_1$  ; Y ;  $R_2$  ;  $R_{3a}$  ;  $R_{3b}$  ; X ; n ;  $R'_4$  ;  $R''_4$  ainsi que le point de fusion (en °C complété éventuellement par l'état du composé (bl : base libre ; st : sel (TFA) ; sh : sel (HCl) ; \* état amorphe) des exemples 15 à 45 ont respectivement les valeurs suivantes :

- ex 15 : H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 2 ; H ; Phe ; 84-88 (\* bl) ;
- ex 16 : H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; phénylcarbonyl ; 132-134 (bl) ;
- ex 17 : H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; Phe ; 135-136 (bl) ;
- 15 ex 18 : H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; cyclohexyle ; 189-190 (bl) ;
- ex 19 : H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 4 ; H ; H ; 144-150 (bl) ;
- ex 20 : H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 2 ; Phe ; Phe ; 104-108 (bl) ;
- ex 21 : H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 2 ; Me ; Me ; 74-77 (\* bl) ;
- ex 22 : H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; adamantyle ; 222-230 (sh) ;
- 20 ex 23 : H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; pyridyle ; 82 (\* bl) ;
- ex 24 : H ; - ; - ; Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ; >80 (\* bl) ;
- ex 25 : H ; - ; - ; 4-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ; 118-120 (bl) ;
- ex 26 : H ; - ; - ; 2-F-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ; >85 (\* bl)
- ex 27 : H ; - ; - ; 4-F-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ; >70 (\* bl)
- 25 ex 28 : H ; - ; - ; 2-Me-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ; 80-82 (\* bl) ;
- ex 29 : H ; - ; - ; t-butyle ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ; 160-162 (sh) ;

- ex 30 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 2 ; H ; Phe ; 141-143 ;
- ex 31 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; phénylcarbonyle ; 182-184 ;
- 5 ex 32 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; Phe ; 190-192 ;
- ex 33 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 4 ; H ; H ; 158-160 ;
- ex 34 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; 10 cyclohexyle ; 183-184 ;
- ex 35 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 2 ; Phe ; Phe ; 156-158 ;
- ex 36 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 2 ; Me ; Me ; 149-154 ;
- 15 ex 37 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; adamantyle ; 210-214 ;
- ex 38 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; pyridyle ; 131 ;
- ex 39 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ; 148-150 ;
- 20 ex 40 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 4-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ; > 130 (\*)
- ex 41 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-F-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ; > 122 (\*) ;
- ex 42 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 4-F-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ; 25 108-110 ;
- ex 43 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-F<sub>3</sub>C-Phe ; O ; 4-F-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ; >85 (\*) ;
- ex 44 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Me-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ; 120-130 ;

ex 45 : R<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; t-butyle ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ; 177 ;

Les radicaux R<sub>1</sub> ; R'<sub>1</sub> ; Y ; R<sub>2</sub> ; R<sub>3a</sub> ; R<sub>3b</sub> ; R<sub>5</sub> ; X ; n ; R'<sub>4</sub> ; R''<sub>4</sub> ainsi que le point de fusion (en °C complété éventuellement par l'état du composé (bl : base libre ; st : sel (TFA) ; sh : sel (HCl) ; \* état amorphe) des exemples 46 à 70 ont respectivement les significations

5 suivantes :

ex 46 : H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; H ; O ; 2 ; Me ; Me ; 128-132 (sh) ;

ex 47 : H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; aminopentylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ; 200-202 (st) ;

ex 48 : H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; indolylméthylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ; 160 (st) ;

10 ex 49 : H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; aminobutylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ; 120-124 (st) ;

ex 50 : H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; propylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ; 214 (st) ;

ex 51 : H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; cyclopentyl-méthylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ; 175-185 (st) ;

ex 52 : H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; phényl-propylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ; >155 (st) ;

15 ex 53 : H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; phényléthylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ; 149-151 (st) ;

ex 54 : H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; 4-(L-alanoyloxyméthyl) benzyl carbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ; > 140 (st).

ex 55 : H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; 4-(aminométhyl)phényl carbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe (bl).

20 ex 56 : H ; - ; - ; Phe ; H ; H ; NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-C(O)- ; O ; 2 ; Me ; Me ; 122-128 (st).

ex 57 : H ; - ; - ; néopentyl ; H ; H ; aminohexylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ; < 50.

ex 58 : H ; - ; - ; isobutyl ; H ; H ; aminohexylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ; à partir de 60° C (\*).

25 ex 59 : H ; - ; - ; isobutyl ; H ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ; 202-206 (sh).

ex 60 R<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; propylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ; 163-165

ex 61 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; cyclopentyl-méthylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ; 177-178 ;

ex 62 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; phényl-propylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ; 202-203 ;

5 ex 63 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; phényléthylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ; 114-115 ;

ex 64 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; aminobutylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ; 166-172 (sh) ;

10 ex 65 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; indolylméthylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ; 193-196 ;

ex 66 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; aminopentylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ; >150 (sh).

ex 67 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; Phe ; H ; H ; NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-C(O)- ; O ; 2 ; Me ; Me ; 184-188 (sh).

15 ex 68 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; Phe ; H ; H ; aminohexylcarbonyl ; O ; 2 ; Me ; Me ; 160-166 (sh).

ex 69 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; néopentyl ; H ; H ; aminohexylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ; 116-118 (bl).

20 ex 70 : R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; isobutyl ; H ; H ; aminohexylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ; à partir de 110°C (bl).

## Etude pharmacologique

### Etude de liaison aux récepteurs de la somatostatine

25 L'affinité des composés de l'invention sur les récepteurs humains de la somatostatine, est déterminée par la mesure de l'inhibition de la liaison de la somatostatine-14 marquée à l'iode-125 ([125I-Tyr11]SRIF-14) sur les récepteurs de cellules CHO-K11 transfectées.

30 Les gènes humains codant pour chacun des sous types de récepteurs de la somatostatine, sst1, sst2, sst3, sst4 et sst5, ont été isolés et sous-clonés (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 251-255 ; *J. Biol. Chem.* 1992, 267, 20422-20428 ; *Mol. Pharmacol.* 1992, 42, 2136-2142 ; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90, 4196-4200 ; *Mol. Pharmacol.* 1994, 46, 291-298). Les vecteurs d'expression ont été construits et des lignées cellulaires clonées ont été obtenues par

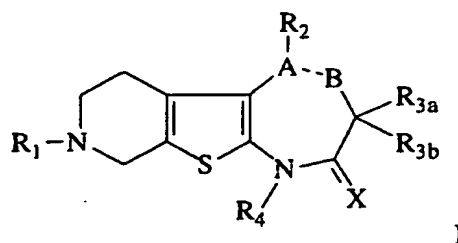
transfection dans des cellules de mammifères CHO-K1. Le plasmide pRSV-neo a été inclus comme facteur de sélection.

Les cellules CHO-K1 qui expriment de façon stable les récepteurs humains de la somatostatine sont cultivées dans du milieu RPMI 1640 contenant 10 % de sérum de veau fœtal et 0,4 mg/ml de généticine. Les cellules sont collectées par de l'EDTA à 0.5 mM et centrifugées à 500 g pendant 5 minutes à 4° C. Le culot est resuspendu dans du Tris 50 mM, pH 7,4 et centrifugé deux fois à 500 g pendant 5 minutes à 4° C. Les cellules sont lysées par sonication puis centrifugées à 39000 g pendant 10 minutes à 4° C. Le culot est resuspendu dans le même tampon et centrifugé à 50000 g pendant 5 minutes à 4° C. Les membranes cellulaires obtenues sont conservées à -80° C jusqu'au jour des expériences.

Les expériences d'inhibition compétitives de la liaison de [125I-Tyr11]SRIF-14 sont conduites en duplicat dans des plaques 96 puits. Les membranes cellulaires à 10 (sst2 et sst5) ou 20 (sst1, sst3 et sst4) µg de protéines/puits, sont incubées avec [125I-Tyr11]SRIF-14 à 0,05 nM (sst2) ou 0,1 nM (sst1, sst3, sst4 ou sst5) pendant 50 (sst3), 60 (sst1 et sst2), 70 (sst5) ou 90 (sst4) minutes à 37° C dans du tampon HEPES 50 mM, pH 7,4, BSA 0,2 %, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, Trasylol 200 KIU/ml, bacitricin 0,02 mg/ml, fluorure de phénylméthylsulphonyl 0,02 mg/ml.

Après la période d'incubation, [125I-Tyr11]SRIF-14 libre ou liée aux récepteurs de la somatostatine est séparée sur une unité de filtration (Filtermate 196, Packard) avec des plaques filtrantes Unifilter GF/C (Packard) prétraitées par du polyéthylènimine à 0,1 %. Après lavage avec de l'HEPES 50 mM, la radioactivité présente sur les filtres est mesurée par un compteur Top Count (Packard).

La liaison spécifique obtenue en soustrayant la liaison non-spécifique (déterminée en présence de 0,1 µM de somatostatine-14) de la liaison totale. Les résultats sont analysés par régression non-linéaire (MDL) et les constantes d'inhibition (K<sub>i</sub>) déterminées sont comprises entre 10 et 10000 nM.

**REVENDICATIONS****1. Composés de formule générale I**

5 sous forme racémique, ou d'énantiomères ou de diastéréoisomères, ou toutes combinaisons de ces formes, et dans laquelle

$R_1$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule  $R'_1\text{-NH-C(Y)-}$  ;

$R'_1$  représente un radical aryle ou hétéroaryle, les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués ;

10  $R_2$  représente un radical alkyle inférieur, trifluorométhyle ou le radical phényle éventuellement substitué ;

X et Y représentent indépendamment O ou S ;

$R_{3a}$  représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, hydroxy ou le radical de formule  $\text{-OC(O) } R'_{3a}$  ;

15  $R'_{3a}$  représente un radical alkyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué ;

$R_{3b}$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ;

$R_4$  représente un radical de formule  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-CHR}'_4\text{R}''_4$  ;

n représente les valeurs 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 ;

20  $R'_4$  et  $R''_4$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, aryle, arylalkyle inférieur, hétéroaryle, hétéroarylalkyle inférieur, arylcarbonyle ou adamantyle, ces radicaux étant éventuellement substitués ;

A---B représente -C=N- ou -C-N(R<sub>5</sub>)- ;

R<sub>5</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, alkenyle inférieur ou de formule -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R'<sub>5</sub> ;

5 R'<sub>5</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical amino, alkyl inférieur amino, di(alkyl inférieur)amino, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, guanidyle éventuellement substitué par nitro ou cyano, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle ou un radical de formule -NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-NH<sub>2</sub> ;

p représente les valeurs 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 ;

c et d représentent indépendamment les valeurs 0, 1, 2 ou 3 ;

10 ou un sel de ces composés.

## 2. Composés de formule générale I telle que définie à la revendication 1 et dans laquelle

15 le ou les substituants, identiques ou différents, que peuvent porter les radicaux aryle et hétéroaryle que représente R'<sub>1</sub>, sont choisis parmi les radicaux suivants : alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkylthio inférieur, alkoxy inférieur carbonyle, alkyle inférieur sulfonyle, halo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, aryle, aryloxy, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle ;

le ou les substituants, identiques ou différents, que peut porter le radical phényle que représente R<sub>2</sub>, sont choisis parmi : le radical hydroxy, halo, un radical alkyle inférieur ou alkoxy inférieur ;

20 le ou les substituants, identiques ou différents, que peut porter le radical alkyle que représente R'<sub>3a</sub>, sont choisis parmi les radicaux suivants : cycloalkyle ; hétérocycloalkyle ; aryle ; hétéroaryle ; guanidyle éventuellement substitué par nitro ou cyano ; un radical de formule NR''<sub>3a</sub>R'''<sub>3a</sub> dans laquelle R''<sub>3a</sub> et R'''<sub>3a</sub> représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle, arylalkyle  
25 inférieur, hétéroarylalkyle inférieur, alkylcarbonyle ou alkoxycarbonyle ;

le ou les substituants que peuvent porter les radicaux alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, aryle, arylalkyle inférieur, hétéroaryle, hétéroarylalkyle inférieur, arylcarbonyle ou adamantyle que représentent R'<sub>4</sub> et R''<sub>4</sub>, sont choisis parmi : le radical hydroxy, halo, trifluorométhyle, un radical alkyle inférieur ou alkoxy inférieur ;



le ou les substituants, identiques ou différents, que peut porter le radical aryle que représente R'<sub>5</sub> sont choisis parmi les radicaux alkyle et alkoxyalkyle, les radicaux alkyle et alkoxyalkyle étant eux même éventuellement substitués par les radicaux oxy et amino.

5 3. Composés de formule générale I telle que définie à l'une des revendications 1 ou 2 et dans laquelle

R'<sub>1</sub> représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux suivants : alkoxy inférieur, trifluorométhyle ou nitro ;

10 R<sub>2</sub> représente un radical alkyle inférieur ou le radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : halo ou alkyle inférieur ;

R<sub>3a</sub> représente l'atome d'hydrogène, hydroxy ou le radical de formule -OC(O) R'<sub>3a</sub> ;

15 R'<sub>3a</sub> représente un alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, de formule NR''<sub>3a</sub>R'''<sub>3a</sub> dans laquelle R''<sub>3a</sub> et R'''<sub>3a</sub> représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou alcoxycarbonyle ;

R<sub>3b</sub> représente l'atome d'hydrogène ;

R'<sub>4</sub> et R''<sub>4</sub> représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylcarbonyle ou adamantyle ;

A---B représente -C=N.

20 4. Composés de formule générale I telle que définie à la revendication 3 et dans laquelle

R'<sub>1</sub> représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux suivants : alkoxy inférieur, trifluorométhyle ou nitro ;

25 R<sub>2</sub> représente un radical alkyle inférieur ou le radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : alkyle inférieur, chloro ou fluoro ;

R'<sub>3a</sub> représente un alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes amino ;

30 R'<sub>4</sub> et R''<sub>4</sub> représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, alkyle inférieur, cyclohexyle, phényle, pyridyle, phénylcarbonyle ou adamantyle.

5. Composés selon l'une des revendications 1 à 4 dans lesquels A---B représente -C=N et les radicaux  $R_1$  ;  $R'_1$  ; Y ;  $R_2$  ;  $R_{3a}$  ;  $R_{3b}$  ; X ; n ;  $R'_4$  ;  $R''_4$  ont respectivement les significations suivantes :

- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- 5 H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; S ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 2 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; phénylcarbonyle ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; cyclohexyle ;
- 10 H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 4 ; H ; H ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 2 ; Phe ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 2 ; Me ; Me ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; adamantyle ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; pyridyle ;
- 15 H ; - ; - ; Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 4-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-F-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 4-F-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Me-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- 20 H ; - ; - ; t-butyle ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; OH ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; OC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NH<sub>2</sub> ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- $R'_1$ -NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- $R'_1$ -NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 2 ; H ; Phe ;

- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- : 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; S ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ;  
phénylcarbonyle ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; Phe ;
- 5 R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- : 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 4 ; H ; H ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; cyclohexyle ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 2 ; Phe ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 2 ; Me ; Me ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 0 ; H ; adamantyle ;
- 10 R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; pyridyle ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 4-Cl-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-F-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 4-F-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- 15 R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-F<sub>3</sub>C-Phe ; O ; 4-F-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Me-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; t-butyle ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; OH ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; OC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NH<sub>2</sub> ; H ; O ; 1 ;  
H ; Phe ;
- 20 R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Me-Phe ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; t-butyle ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; OH ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;

$R'_1$ -NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe : OC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NH<sub>2</sub> ; H ; O ; 1 : H ; Phe.

6. Composés de formule générale I telle que définie à l'une des revendications 1 ou 2 et dans laquelle

5  $R'_1$  représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux suivants : alkoxy inférieur ou nitro ;

$R_2$  représente un radical alkyle inférieur ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes halo identiques ou différents ;

$R_{3a}$  et  $R_{3b}$  représente l'atome d'hydrogène ;

10  $R'_4$  et  $R''_4$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou aryle ;

A—B représente -C-N( $R_5$ )- ;

$R_5$  représente l'atome d'hydrogène, un radical alkenyle inférieur ou de formule -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- $R'_5$ .

15 7. Composés de formule générale I telle que définie à la revendication 6 et dans laquelle

$R'_1$  représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux suivants : alkoxy inférieur ou nitro ;

20  $R_2$  représente un radical alkyle inférieur ou phényle éventuellement substitué par un groupe chloro ;

$R'_4$  et  $R''_4$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, alkyle inférieur ou phényle ;

$R_5$  représente l'atome d'hydrogène, pentenyle ou un radical de formule -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- $R'_5$  ;

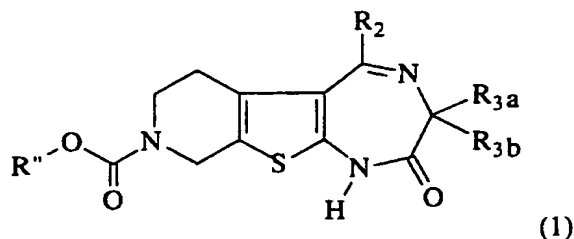
25  $R'_5$  représente l'atome d'hydrogène, un radical amino, cyclopentyle, indolyle, de formule -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux alkyle et alkoxyalkyle, les radicaux alkyle et alkoxyalkyle étant eux même substitués par les radicaux oxy et amino.

8. Composés selon l'une des revendications 1, 2, 6 ou 7 dans lesquels A—B représente -C-N(R<sub>5</sub>)- et les radicaux R<sub>1</sub>; R'<sub>1</sub>; Y; R<sub>2</sub>; R<sub>3a</sub>; R<sub>3b</sub>; X; R<sub>5</sub>; n; R'<sub>4</sub>; R''<sub>4</sub> ont respectivement les significations suivantes :

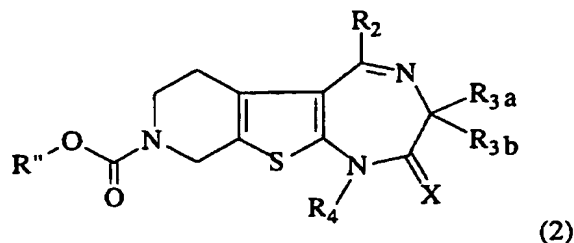
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- 5 H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; H ; O ; 2 ; Me ; Me ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; -CH<sub>2</sub>CH=C(Me)<sub>2</sub> ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; aminohexylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; aminopentylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; indolylméthylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- 10 H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; aminobutylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; propylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; cyclopentyl-méthylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; phényl-propylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; phényléthylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- 15 H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; 4-(L-alanoyloxyméthyl)benzyl carbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; 4-(aminométhyl)phényl carbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; Phe ; H ; H ; NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-C(O)- ; O ; 2 ; Me ; Me ;
- 20 H ; - ; - ; néopentyl ; H ; H ; aminohexylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; isobutyl ; H ; H ; aminohexylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- H ; - ; - ; isobutyl ; H ; H ; H ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; H ; O ; 4 ; H ; H ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; -CH<sub>2</sub>CH=C(Me)<sub>2</sub> ; O ;
- 25 1 ; H ; Phe ;

- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; aminohexylcarbonyl ; O ;  
1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; propylcarbonyl ; O ; 1 ;  
H ; Phe ;
- 5 R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; cyclopentyl-  
méthylcarbonyl ; O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; phényl-propylcarbonyl ;  
O ; 1 ; H ; Phe ;
- 10 R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; phényléthylcarbonyl ; O ;  
1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; aminobutylcarbonyl ; O ;  
1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; indolylméthylcarbonyl ;  
O ; 1 ; H ; Phe ;
- 15 R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; aminopentylcarbonyl ;  
O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; Phe ; H ; H ; NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-  
CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-C(O)- ; O ; 2 ; Me ; Me ;
- 20 R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; Phe ; H ; H ; aminohexylcarbonyl ; O ; 2 ;  
Me ; Me ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; néopentyl ; H ; H ; aminohexylcarbonyl ;  
O ; 1 ; H ; Phe ;
- R'<sub>1</sub>-NH-C(Y)- ; 2-NO<sub>2</sub>-4-MeO-Phe ; S ; isobutyl ; H ; H ; aminohexylcarbonyl ; O ;  
1 ; H ; Phe.

9. Procédé de préparation de composés de formule générale I telle que définie à la revendication 1 et dans laquelle A—B représente C=N, R<sub>1</sub> l'atome d'hydrogène et R<sub>3a</sub> l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, procédé qui consiste à faire réagir un composé de formule (1)



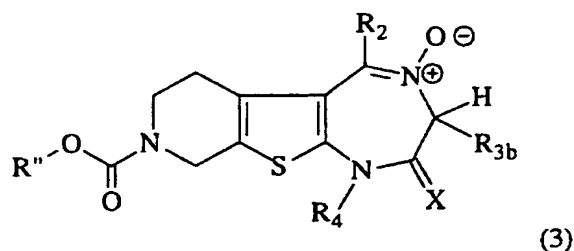
- 5 dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3b</sub> ont la signification indiquée à la revendication 1, R<sub>3a</sub> a la signification indiquée ci-dessus et R'' représente un radical alkyle inférieur ou arylalkyle inférieur, avec un composé R<sub>4</sub>Z dans laquelle R<sub>4</sub> a la signification indiquée à la revendication 1 et Z représente un groupe partant, en présence d'une base forte, pour obtenir le composé (2)



- 10 dans lequel X représente l'atome d'oxygène, composé (2) ainsi obtenu que l'on peut faire réagir avec un réactif de thiation pour obtenir le composé correspondant dans lequel X représente un atome de soufre,

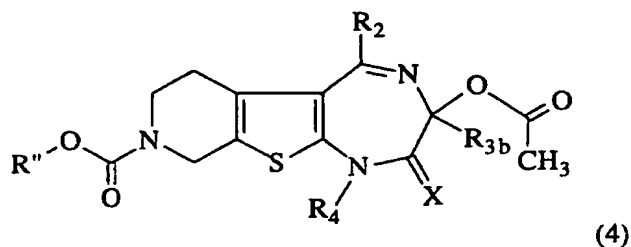
composé (2) dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre, qui est enfin soumis à une réaction de déprotection du carbamate pour obtenir le produit (I) souhaité.

10. Procédé de préparation de composés de formule générale I telle que définie à la revendication 1 et dans laquelle A—B représente  $-C=N-$ ,  $R_1$  l'atome d'hydrogène et  $R_{3a}$  le radical hydroxy, procédé qui consiste à oxyder un composé de formule (2) tel que défini à la revendication 9, dans un solvant inerte pour obtenir un composé de formule (3)



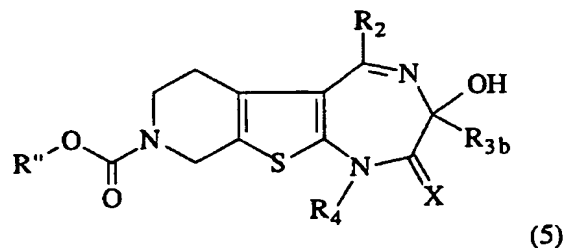
dans laquelle  $R_2$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$  et X ont la signification indiquée à la revendication 1 et  $R''$  a la signification indiquée à la revendication 9,

composé de formule (3) que l'on traite avec l'anhydride acétique pour obtenir un composé de formule (4)



dans laquelle  $R_2$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$ ,  $R''$  et X ont la signification indiquée ci-dessus,

composé (4) qui est ensuite saponifié pour obtenir le composé de formule (5)

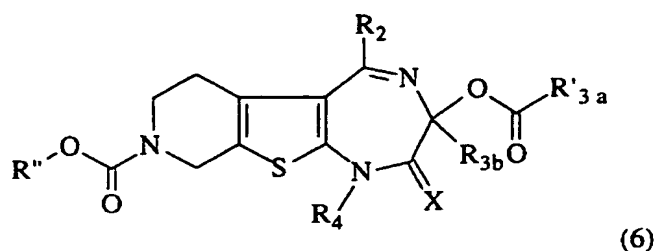


dans laquelle  $R_2$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$ ,  $R''$  et X ont la signification indiquée ci-dessus,

composé (5) qui est enfin soumis à une réaction de déprotection du carbamate pour obtenir le composé correspondant de formule (I) dans laquelle  $R_1$  représente H et  $R_{3a}$  le radical hydroxy.



11. Procédé de préparation de composés de formule générale I telle que définie à la revendication 1 et dans laquelle A--B représente -C=N-, R<sub>1</sub> l'atome d'hydrogène et R<sub>3a</sub> un radical -OC(O)-R'<sub>3a</sub>, procédé qui consiste à faire réagir un composé de formule (5) tel que défini à la revendication 10, avec un acide de formule R'<sub>3a</sub>C(O)OH dans laquelle R'<sub>3a</sub> a la signification indiquée à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (6)

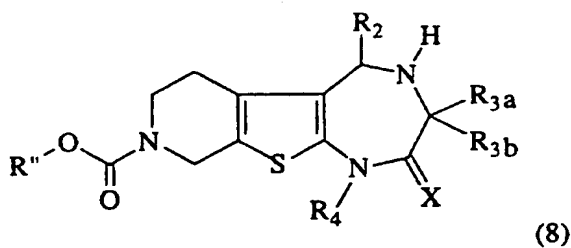


dans laquelle  $R_2$ ,  $R'_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$ ,  $R''$  et  $X$  ont la signification indiquée ci-dessus,

composé (6) qui est enfin soumis à une réaction de déprotection du carbamate pour obtenir le composé correspondant de formule (I) dans laquelle  $R_1$  représente H et  $R_{3a}$  le radical  $-OC(O)-R'_{3a}$ .

12. Procédé de préparation de composés de formule générale I telle que définie à la revendication 1 et dans laquelle A—B représente —C-N(R<sub>5</sub>)—, R<sub>1</sub> et R<sub>5</sub> un atome d'hydrogène et R<sub>3a</sub> l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

procédé qui consiste à faire réagir un agent réducteur doux en milieu acide sur un composé de formule (2) tel que défini à la revendication 9, pour obtenir le composé de formule (8)

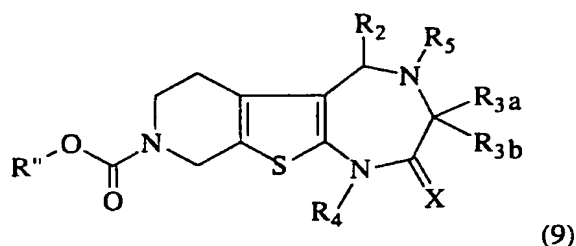


dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4</sub> et X ont la signification indiquée à la revendication 1, R<sub>3a</sub> a la signification indiquée ci-dessus et R" a la signification indiquée à la revendication 9,

composé (8) qui est soumis à une réaction de déprotection du carbamate pour obtenir le produit (I) souhaité dans lequel R<sub>1</sub> représente l'atome d'hydrogène.

13. Procédé de préparation de composés de formule générale I telle que définie à la revendication 1 et dans laquelle A---B représente -C-N(R<sub>5</sub>)-, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>3a</sub> l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R<sub>5</sub> représente un radical alkenyle.

procédé qui consiste à faire réagir un composé de formule (8) tel que défini à la  
5 revendication 12, avec un composé de formule Z'-R<sub>5</sub> dans laquelle R<sub>5</sub> a la signification  
indiquée ci-dessus et Z' un groupe partant, en présence d'une base minérale forte dans un  
solvant inerte, pour obtenir le composé de formule (9)

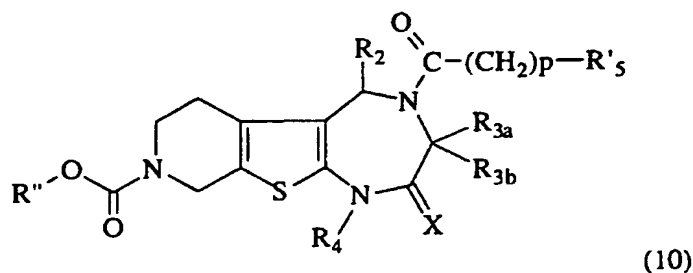


10 dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4</sub> et X ont la signification indiquée à la revendication 1, R<sub>3a</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification indiquée ci-dessus et R" a la signification indiquée à la revendication 9,

composé (9) qui est soumis à une réaction de déprotection du carbamate pour obtenir le produit (I) souhaité dans lequel R<sub>1</sub> représente l'atome d'hydrogène.

14. Procédé de préparation de composés de formule générale I telle que définie à la revendication 1 et dans laquelle A—B représente —C—N(R<sub>5</sub>)—, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>3a</sub> l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R<sub>5</sub> représente un radical —C—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—(O)R'<sub>5</sub>.

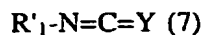
procédé qui consiste à faire réagir un composé de formule (8) tel que défini à la revendication 12, avec un acide de formule  $R'_5-(CH_2)_p-C(O)OH$  dans laquelle  $R'_5$  et  $p$  ont la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir le composé (10) correspondant,



dans lequel R<sub>2</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4</sub>, p et X ont la signification indiquée à la revendication 1, R<sub>3a</sub> et R'<sub>5</sub> ont la signification indiquée ci-dessus et R" a la signification indiquée à la revendication 9,

composé (10) qui est soumis à une réaction de déprotection du carbamate pour obtenir le produit (I) souhaité dans lequel  $R_1$  représente l'atome d'hydrogène.

- 15 15. Procédé de préparation de composés de formule générale I telle que définie à la revendication 1 et dans laquelle  $R_1$  représente un radical de formule  $R'_1-NH-C(Y)-$ , procédé qui consiste à faire réagir le composé correspondant de formule (I) dans laquelle  $R_1$  représente l'atome d'hydrogène, avec un composé de formule



dans laquelle  $R'_1$  et Y ont la signification indiquée ci-dessus, pour former le composé de formule I choisi.

- 10 16. A titre de médicaments, les composés de formule I telle que définie à l'une des revendications 1 à 2, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule I.

- 15 17. A titre de médicaments, les composés de formule I telle que définie à l'une des revendications 3 à 8, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule I.

18. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une des revendications 16 ou 17, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

- 20 19. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 8, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est(sont) impliqué(s).

20. A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule (2) tels que définis à la revendication 9.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.

PCT/FR 00/00881

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D495/14 A61K31/55 A61P5/00 //(C07D495/14,333:00,  
243:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 242 427 A (SCRAS) 2 October 1991 (1991-10-02) abstract -----	1,16,17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 July 2000

Date of mailing of the international search report

20/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Appl. Application No

PCT/FR 00/00881

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2242427 A	02-10-1991	AT 394562 B	11-05-1992
		AT 56890 A	15-10-1991
		AU 620230 B	13-02-1992
		AU 5242390 A	10-10-1991
		BE 1003697 A	26-05-1992
		CH 680366 A	14-08-1992
		DE 4010315 A	02-10-1991
		HK 131793 A	10-12-1993
		NL 9000627 A	16-10-1991
		SG 125593 G	25-02-1994

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dém. .e Internationale No  
PCT/FR 00/00881

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7 C07D495/14 A61K31/55 A61P5/00 //(C07D495/14.333:00, 243:00,221:00)		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	GB 2 242 427 A (SCRAS) 2 octobre 1991 (1991-10-02) abrégé <div style="text-align: center;">-----</div>	1,16,17
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents         </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe         </div> </div>		
1. Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">12 juillet 2000</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">20/07/2000</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale: Office Européen des Brevets, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Alfaro Faus, I</div>

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 00/00881

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB 2242427 A	02-10-1991	AT 394562 B	11-05-1992
		AT 56890 A	15-10-1991
		AU 620230 B	13-02-1992
		AU 5242390 A	10-10-1991
		BE 1003697 A	26-05-1992
		CH 680366 A	14-08-1992
		DE 4010315 A	02-10-1991
		HK 131793 A	10-12-1993
		NL 9000627 A	16-10-1991
		SG 125593 G	25-02-1994
<hr/>			

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**